

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**Il delirio: un costrutto complesso e articolato. Sintomi,
correlati anatomici e analisi dell'efficacia della Stimolazione
Magnetica Transcranica ripetitiva come proposta terapeutica**

*Delusion: a complex and articulated construct. Symptoms, anatomical
correlates and analysis of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
validity as a treatment proposal*

Relatore:

Prof.ssa Chiara Spironelli

Dipartimento di Psicologia Generale

Laureanda: Irene Salvalaggio

Matricola: 2015639

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	7
1. CAPITOLO 1 - IL DELIRIO.....	9
1.1. Definizione.....	9
1.2. Teorie eziologiche sul delirio.....	12
<i>1.2.1. Teoria psicoanalitica.....</i>	<i>12</i>
<i>1.2.2. Teorie motivazionali.....</i>	<i>12</i>
<i>1.2.3. Teorie del difetto.....</i>	<i>13</i>
1.3. Neuroanatomia del delirio.....	14
<i>1.3.1. Teoria dei due fattori.....</i>	<i>14</i>
<i>1.3.2. Compromissioni cerebrali.....</i>	<i>16</i>
1.4. Processi cognitivi ed elaborazione delle informazioni nel delirio.....	17
<i>1.4.1. Jump to the conclusion bias.....</i>	<i>18</i>
<i>1.4.2. Bias attenzionale.....</i>	<i>20</i>
<i>1.4.3. Bias attributivo.....</i>	<i>21</i>
<i>1.4.4. Deficit nella teoria della mente e nel metapensiero.....</i>	<i>22</i>
2. CAPITOLO 2 - CLASSIFICAZIONE DEL DELIRIO.....	25
2.1. Tipologie di delirio.....	25
<i>2.1.1. Delirio primario e secondario.....</i>	<i>25</i>
<i>2.1.2. Delirio monotematico e politematico.....</i>	<i>26</i>
<i>2.1.3. Delirio bizzarro e non bizzarro.....</i>	<i>27</i>
2.2. Deliri più comuni.....	28
<i>2.2.1. Delirio di persecuzione o paranoide.....</i>	<i>28</i>
<i>2.2.2. Delirio di riferimento.....</i>	<i>29</i>
<i>2.2.3. Delirio di grandezza.....</i>	<i>30</i>
<i>2.2.4. Deliri religiosi.....</i>	<i>31</i>

2.3. Deliri monotematici rari.....	33
2.3.1. <i>Delirio di Capgras.....</i>	33
2.3.2. <i>Delirio di Fregoli.....</i>	35
2.3.3. <i>Delirio nichilistico di Cotard.....</i>	36
2.3.4. <i>Delirio di misidentificazione allo specchio.....</i>	38
2.3.5. <i>Delirio di controllo alieno.....</i>	38
2.3.6. <i>Somatoparafrenia.....</i>	40
3. CAPITOLO 3 - LE PSICOPATOLOGIE CORRELATE AL DELIRIO.....	41
3.1. Il delirio nei disturbi dello spettro della schizofrenia.....	41
3.1.1. <i>Il delirio nel disturbo delirante.....</i>	41
3.1.2. <i>Il delirio nella schizofrenia.....</i>	43
3.2. Il delirio come sintomo secondario nelle psicopatologie.....	44
3.2.1. <i>Il delirio nel disturbo depressivo.....</i>	44
3.2.2. <i>Il delirio nel disturbo bipolare.....</i>	45
3.2.3. <i>Il delirio nel disturbo ossessivo compulsivo.....</i>	46
3.2.4. <i>Il delirio nell'alcolismo.....</i>	48
3.2.4.1. <i>Delirium tremens.....</i>	49
4. CAPITOLO 4 - TRATTAMENTI PER IL DELIRIO.....	51
4.1. Trattamento farmacologico.....	51
4.1.1. <i>Antipsicotici di prima e seconda generazione.....</i>	51
4.1.2. <i>Antidepressivi.....</i>	52
4.2. Proposte psicoterapeutiche.....	53
4.2.1. <i>Terapia cognitiva.....</i>	54
4.2.2. <i>Terapia cognitivo comportamentale.....</i>	55
4.2.3. <i>Terapia metacognitiva.....</i>	57

4.3. Altre proposte trattamentali.....	57
4.3.1. <i>La stimolazione transcranica a corrente alternata.....</i>	<i>58</i>
4.3.2. <i>La realtà virtuale.....</i>	<i>59</i>
5. CAPITOLO 5 - STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA.....	61
5.1. La stimolazione magnetica transcranica.....	61
5.1.1. <i>Storia e sviluppi tecnici.....</i>	<i>63</i>
5.2. Funzionamento dello stimolatore TMS.....	64
5.3. Struttura dello stimolatore TMS.....	65
5.4. Metodi di stimolazione.....	66
5.5. L'utilizzo della rTMS nel trattamento dei disturbi psichiatrici.....	67
5.5.1. <i>Disturbo depressivo.....</i>	<i>68</i>
5.5.2. <i>Disturbo ossessivo compulsivo.....</i>	<i>70</i>
5.5.3. <i>Disturbo da abuso di sostanze.....</i>	<i>71</i>
6. CAPITOLO 6 - rTMS E DELIRIO.....	75
6.1. La rTMS come proposta trattamentale del delirio.....	75
6.2. La rTMS nel trattamento della schizofrenia.....	76
6.3. Quale area cerebrale dovrebbe essere stimolata nel trattamento del delirio?.....	79
6.4. La paziente di Park Villa Napoleon.....	82
6.4.1. <i>Protocollo rTMS utilizzato.....</i>	<i>83</i>
6.4.2. <i>Risultati.....</i>	<i>84</i>
CONCLUSIONI.....	87
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	89

INTRODUZIONE

Il delirio è un costrutto complesso e articolato, e sebbene sia generalmente descritto come una credenza falsa, basata su un'inferenza errata sulla realtà, che l'individuo sostiene nonostante le innumerevoli prove a sfavore (*American Psychiatric Association [APA]*, 1980), la sua definizione è ben più ampia.

Si tratta infatti di un disturbo che si manifesta in diversi modi, e che caratterizza molteplici psicopatologie (Porcher, 2016).

Lo scopo principale di questo elaborato è dunque innanzitutto quello di analizzare la complessità del concetto di delirio, descrivendo le varie teorie eziologiche, le conformazioni neuroanatomiche correlate e i processi cognitivi che lo caratterizzano. Vi è poi un'esposizione di alcune fondamentali forme in cui il delirio si manifesta, e come esso caratterizzi varie psicopatologie.

Successivamente l'analisi si concentra sulla valutazione di quelle che sono le principali proposte terapeutiche per il trattamento del delirio. Si tratta, infatti, di un disturbo difficile da trattare, per il quale gli studi in merito sono molto limitati (Garety & Freeman, 2013). Da tale presupposto nasce la proposta di considerare la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) come trattamento alternativo del delirio.

L'utilizzo della rTMS nel trattamento del delirio non è, di fatto, attualmente considerato tra le alternative terapeutiche, ma sono numerosi gli studi in cui tale strumento viene utilizzato nel trattamento della schizofrenia caratterizzata da sintomi deliranti.

L'interesse per questo strumento si sviluppa a partire dall'esperienza di tirocinio presso la casa di cura Park Villa Napoleon (TV), in cui ho avuto modo di osservare il suo funzionamento nel trattamento di molteplici disturbi. Inoltre, durante questa esperienza ho potuto documentarmi su un particolare caso clinico, presentato a conclusione dell'elaborato, in cui tale strumento è stato appunto utilizzato come trattamento in una paziente con disturbo schizofrenico caratterizzato da allucinazioni e deliri. Dunque, di fatto, l'analisi proposta non ha il solo obiettivo di approfondire il concetto di delirio, ma anche di valutare l'efficacia dell'rTMS: uno strumento innovativo e potenzialmente privo di effetti collaterali, che potrebbe costituire una valida alternativa trattamentale per un disturbo complesso, e per molti aspetti ancora sconosciuto, quale il delirio.

CAPITOLO 1 – IL DELIRIO

1.1. Definizione

Il termine deriva dal latino *delirium* ed è formato dalla preposizione ‘*de*’ che significa “al di fuori” e da ‘*lira*’ che è il solco tracciato dall’aratro. Sta ad indicare dunque un deragliamento, un fenomeno che si posiziona al di fuori di quello che dovrebbe essere il normale percorso (Berrios, 1991).

La prima definizione di delirio è stata proposta da Karl Jaspers nel 1913 nella sua “*Psicopatologia generale*”. L’autore definisce tale fenomeno come un falso giudizio, mantenuto con estrema convinzione e difficilmente messo in discussione da contro argomentazioni, caratterizzato da un contenuto del pensiero improbabile (Gipps & Fulford, 2004).

In seguito, l’*American Psychiatric Association* ha proposto varie definizioni di delirio nelle diverse edizioni del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Nella quinta edizione del DSM (APA, 2013) i deliri sono definiti come “[...] *convinzioni fortemente sostenute che non sono passibili di modifica alla luce di evidenze contrastanti*”. Le convinzioni sono fondamentali nella gestione dei processi decisionali di ordine superiore, poiché permettono all’individuo di compiere azioni mirate, volte al raggiungimento dei propri obiettivi. I deliri possono dunque essere considerati come una disfunzione dei processi cognitivi che stanno alla base della formazione delle credenze (Connors & Halligan, 2020). Le credenze sono definite come delle rappresentazioni mentali della realtà, necessarie ad organizzare gran parte della nostra esperienza. Queste, infatti, sono indispensabili alla modulazione di processi di livello inferiore quali la percezione, la memoria, il linguaggio o l’attenzione (Connors & Halligan, 2017).

Sostanzialmente, le definizioni proposte dal DSM si articolano attorno a quattro principali criteri diagnostici: i deliri sono delle credenze false, che si basano su inferenze errate della realtà, a cui l’individuo crede nonostante vi siano delle prove evidenti del contrario, e tali teorie non sono condivise da altri appartenenti alla propria sottocultura (Hu, 2003).

Tali definizioni sono state però più volte criticate: in particolare, vari autori ritengono che siano limitanti poiché escludono fenomeni che dovrebbero essere etichettati come delirio. Il primo criterio è stato messo in discussione da Spitzer (1990), che ha evidenziato come, il più delle volte, i deliri abbiano un contenuto che difficilmente può essere dichiarato empiricamente vero o falso. Di fatto, per giudicare la veridicità di un’affermazione, si può

ragionare in maniera logica ed esperienziale e il giudizio sarà di natura razionale; oppure si può fare un ragionamento basato su una visione socioculturale, ovvero su ciò che è socialmente condiviso (Butler & Braff, 1991). Nel caso dei deliri si tratta però per lo più di pensieri irrazionali, che sono probabilmente non veri, ma di cui è complesso dimostrare la non veridicità. Indipendentemente da questo, è fondamentale considerare anche il fatto che ci sono pensieri deliranti che possono corrispondere accidentalmente alla realtà, ma nonostante la veridicità della credenza, si tratta comunque di un fenomeno che necessita di essere riconosciuto come delirio (Gipps & Fulford, 2004).

Davies e Coltheart (2000) criticano invece l'idea che il delirio nasca sempre da un'inferenza errata sulla realtà esterna, sostenendo che spesso il delirio sia la convinzione che un'esperienza illusoria è veritiera. In questi casi il delirio non è dunque la spiegazione bizzarra di un'esperienza anomala, ma piuttosto la necessaria conseguenza dell'accettazione di tale esperienza.

Anche l'aspetto che i deliri debbano essere fermamente sostenuti è stato messo in discussione da Peters (2001), che ha evidenziato come le convinzioni di molti pazienti deliranti siano spesso altalenanti, con periodi in cui il paziente stesso è incredulo di fronte al suo delirio, e periodi, invece, in cui è fermamente convinto della sua teoria.

Infine, l'ultima critica che viene rivolta alle definizioni del DSM è il fatto che spesso si sostiene che il delirio nasca da una credenza individuale, non condivisa dal resto della società. In merito a questo, Davies e colleghi (2001) hanno messo in luce come invece dovrebbe essere considerata delirante qualsiasi tipo di convinzione bizzarra e non plausibile, anche se sostenuta da un elevato numero di persone, e non solo da un singolo individuo.

In generale è possibile individuare due aspetti del delirio su cui i vari autori concordano: il delirio non si limita a credenze bizzarre e ostinate, e il delirio non si manifesta solo nei processi di pensiero. Il delirio nasce infatti da una sostanziale incomprendimento della realtà, che porta l'individuo a costruire una personale spiegazione dell'esperienza; tale interpretazione influenza inevitabilmente non solo il pensiero, ma anche la percezione, lo stato emotivo e l'esperienza interiore della persona (Gipps & Fulford, 2004).

In merito a quest'ultimo aspetto, nel 2010 George Graham ha avanzato l'ennesima critica alla definizione del DSM sottolineando come questa si riferisca solamente a caratteristiche di natura epistemologica, tralasciando la sofferenza dell'individuo e il

disagio che un delirio può portare nel funzionamento quotidiano della persona: elementi che sono invece centrali da un punto di vista clinico e trattamentale.

Analizzando il costrutto di delirio è fondamentale anche considerare i fattori che lo mantengono. Brockington (1991) ne ha illustrati quattro: 1) i pensieri deliranti si consolidano nella mente dell'individuo e sono difficilmente rimovibili: al contrario degli stati emotivi che possono mutare velocemente nel tempo, le idee sono più profonde e solide; 2) la necessità di mantenere un pensiero delirante nasce dal bisogno di integrità e coerenza: mettere in discussione il delirio può significare per l'individuo far crollare la sua intera interpretazione del reale; inoltre, sostenere determinate teorie deliranti può essere utile a giustificare scelte e comportamenti discutibili; 3) il delirio molto spesso viene mantenuto in quanto parte di un circolo vizioso in cui i comportamenti dell'individuo delirante innescano negli altri delle risposte comportamentali che vanno inevitabilmente a confermare le credenze deliranti, rafforzando così il disturbo; 4) infine, gli individui che presentano idee deliranti sono spesso emarginati e criticati, e a tale disagio si associa così una bassa autostima che viene compensata con ulteriori interpretazioni deliranti.

Generalmente quando si parla di misurazione del delirio ci si riferisce ad una valutazione dicotomica, ovvero all'analisi della presenza o meno del delirio nell'individuo (Butler & Braff, 1991). Strauss (1969) è stato invece tra i primi a proporre la visione del delirio lungo un *continuum*, in cui valutare l'intensità del disturbo, piuttosto che considerare solo una prospettiva categoriale. Successivamente Kendler e colleghi (1983) hanno ipotizzato la natura multidimensionale del costrutto di delirio, proponendo l'idea che tale fenomeno possa essere analizzato attraverso cinque principali dimensioni: la convinzione delirante, l'estensione del delirio, il grado di bizzarria, il livello di disorganizzazione del pensiero e la pressione quotidiana di tale fenomeno. Grazie a queste scoperte si può dunque concludere che il delirio debba essere misurato attraverso l'analisi di varie dimensioni che si sviluppano lungo un *continuum*, piuttosto che secondo categorie dicotomiche (Butler & Braff, 1991).

1.2. Teorie eziologiche sul delirio

Teorie eziologiche sul delirio sono state proposte da vari autori: oltre alle teorie neuropsicologiche, che verranno analizzate nel successivo paragrafo, troviamo anche teorie derivanti da diverse correnti di pensiero psicologico. Queste teorie ipotizzano che l'origine del delirio, più che essere di natura organica, sia di natura relazionale e sociale.

1.2.1. Teoria psicoanalitica

Secondo la psicoanalisi la maggior parte dei sintomi e dei disturbi psicopatologici nascono da un conflitto tra istanze inconscie, quali Io, Es e Super Io. Tale conflitto genera nell'individuo tensione emozionale che, a sua volta, porta alla manifestazione del sintomo. Freud, in merito a questo, sostiene che il delirio nasce come meccanismo di difesa nei confronti di tale disagio interno. In particolare, il delirio è stato associato al meccanismo di difesa della proiezione: ovvero l'individuo proietta su persone o cose del mondo esterno contenuti, desideri o pulsioni non accettate da Io e Super-Io, in modo da potersi tutelare da tale tensione. Secondo la psicoanalisi, dunque, il delirio non ha una base organica, ma è un meccanismo messo in atto dall'individuo per regolare gli stati interni: viene descritto come palliativo per gestire la conflittualità tra l'Io e il mondo esterno (Bell, 2003).

La psicoanalisi espone anche la teoria del delirio difensivo. Tale teoria evidenzia come molto spesso l'individuo delirante sia caratterizzato da una bassa autostima, che non viene però riconosciuta, e nel momento in cui gli accade qualcosa di negativo tende ad attribuire la colpa all'ostilità altrui, costruendo ipotesi deliranti e teorie complottiste per salvaguardare il sé (McKay et al., 2005).

La salvaguardia del proprio ego è osservabile anche in deliri che prevedono un'alterata esperienza di sé, come ad esempio il delirio di grandezza. Si tratta fondamentalmente di idee deliranti costruite sia per soddisfare desideri profondi e infantili, sia per salvaguardare la propria persona da umiliazioni che sarebbero intollerabili (Bell, 2003).

1.2.2. Teorie motivazionali

Le teorie motivazionali sostengono che un individuo è portato a sviluppare idee deliranti per specifiche ragioni psicologiche. Queste ragioni psicologiche possono essere definite

secondo due tematiche: un tema motivazionale è l'attribuzione, l'altro invece è il sollievo dall'avversione (Winters & Neale, 1983).

La *teoria dell'attribuzione* sostiene che l'individuo è portato a costruire un'ipotesi delirante per spiegare delle esperienze percettive insolite. La costruzione del delirio deriva da un processo cognitivo razionale, frutto di ragionamenti consapevoli; dunque, la natura bizzarra del delirio non è la conseguenza di un *deficit* cognitivo, ma è, per l'individuo, l'unica spiegazione plausibile di un'esperienza vissuta come anomala.

Il principale esponente della teoria attributiva è Maher (1974). L'autore ha evidenziato come il processo d'inferenza è intatto nei pazienti deliranti, ma risultano essere compromesse le capacità percettive, che portano a dare interpretazioni bizzarre ad esperienze insolite. Maher sottolinea anche come l'idea delirante sia mantenuta dagli individui non tanto perché non considerano le prove a sfavore, che dovrebbero metterla in discussione, ma poiché è stata costruita una teoria delirante molto forte che la sostiene: le prove a favore sono molto più pervasive di quelle a sfavore del delirio (Butler & Braff, 1991).

La *teoria del sollievo dall'avversione* sostiene invece che il delirio è fondamentale a gestire, ridurre e attenuare una situazione di disagio. Ovvero molte delle idee deliranti nascono per salvaguardare il sé, colpevolizzando gli altri o costruendo delle teorie grandiose sulla propria persona (Winters & Neale, 1983). Questa teoria ha perso però negli ultimi anni consenso in quanto sono stati individuati vari *deficit* biologici e di elaborazione che spiegano il delirio, allontanando dunque l'idea che si tratti di una semplice costruzione dell'individuo (Butler & Braff, 1991).

1.2.3. *Teorie del difetto*

Le teorie del difetto si basano sull'idea che i deliri siano la conseguenza di una serie di *deficit*, in particolare dal punto di vista cognitivo-attenzionale. Tali teorie hanno analizzato molteplici difetti che potrebbero essere alla base del delirio, quali *deficit* nel pensiero, nell'intelletto, nella percezione, nell'elaborazione delle informazioni o negli affetti (Winters & Neale, 1983).

Un importante studio che ha contribuito alle teorie del difetto è l'analisi dello sviluppo paranoico di Heilbrun (1975). L'autore ha valutato come una comunicazione negativa da parte dei genitori influenzi inevitabilmente lo stile cognitivo dei figli. Ha individuato due

principali stili cognitivi: lo stile “adattivo aperto” che prevede una maggiore vigilanza e una maggiore predisposizione alla socialità, e lo stile “adattivo chiuso” che invece è caratterizzato da ritiro sociale e difesa percettiva. Da entrambi questi stili cognitivi può derivare un pensiero delirante, in particolare paranoico, ma per motivazioni differenti. Lo stile adattivo aperto induce l’individuo alla ricerca di molteplici stimoli a cui attribuisce un significato prematuramente, portando così ad un sovraccarico di informazioni e a uno squilibrio interno che genera il pensiero disorganizzato delirante. Lo stile adattivo chiuso porta, invece, a un pensiero delirante per salvaguardare la propria autostima e per mantenere un equilibrio, evitando quelli che potrebbero essere stimoli esterni minacciosi (Winters & Neale, 1983).

La prospettiva di Heilburn evidenzia come processi cognitivi deficitari possono contribuire ad interpretare la realtà in maniera differente, costruendo ipotesi alternative allo scopo di salvaguardare il sé, arrivando per l’appunto alla formazione di idee deliranti per raggiungere un equilibrio (Butler & Braff, 1991).

1.3. Neuroanatomia del delirio

Studi di *neuroimaging* hanno osservato come nei pazienti con pensieri deliranti sia possibile individuare una serie di anomalie nelle strutture cerebrali o di disfunzioni nei processi di trasmissione. In particolare, sono emersi disturbi del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che da molti autori sono considerati la fondamentale spiegazione delle difficoltà di ragionamento e comportamento caratterizzanti il delirio (Butler & Braff, 1991).

1.3.1. Teoria dei due fattori

La teoria dei due fattori parte dal presupposto che la sola presenza di un’esperienza anomala non sia sufficiente a spiegare la formazione del delirio: si tratta sicuramente di un fattore scatenante, ma alla base di tale disturbo è individuabile un malfunzionamento a livello cerebrale (Coltheart et al., 2007).

La teoria dei due fattori è stata definita da Langdon e Coltheart nel 2000 a partire dagli studi di Ellis e Young (1990), sul delirio di misidentificazione, e gli studi di Firth (1992) sulle basi neuropsicologiche della schizofrenia.

Tale teoria sostiene che la formazione del delirio è determinata dalla combinazione di due aree cerebrali deficitarie. Il primo fattore è una menomazione neuropsicologica che porta alla formazione della convinzione delirante, ovvero è ciò che determina il contenuto del delirio. Si tratta di un danno che varia nei diversi tipi di delirio, e porta a un'alterazione nell'elaborazione percettiva, emotiva, oppure autonoma, ovvero ciò che incide sulla formazione dell'ipotesi delirante (Langdon & Coltheart, 2000).

L'idea delirante, successiva a tale danno neuropsicologico, nasce poiché questa alterazione porta ad una violazione delle aspettative. Si verifica infatti una discrepanza tra un funzionamento che abbiamo appreso e una nuova risposta inaspettata: ciò porta inevitabilmente l'individuo a costruire una propria interpretazione della realtà, che nel caso del delirio è bizzarra e irrazionale (Coltheart, 2010).

Ad esempio, nel *delirio di Capgras* sono stati osservati dei danni nelle regioni ventromediali della corteccia prefrontale (**Figura 1**) che portano a non avere una diversa risposta autonoma ai volti familiari rispetto a quelli sconosciuti. È da tale *deficit* che si struttura il contenuto del delirio di Capgras, secondo cui una persona familiare, non essendo riconosciuta a livello autonomo come tale, dev'essere stata necessariamente sostituita da un estraneo (Tranel et al, 1995).

Il danno a livello ventromediale è ciò che nella teoria dei due fattori viene riconosciuto come primo *deficit*. Di fatto però molti pazienti con anomalie in quest'area non presentano un pensiero delirante: da tale malfunzionamento non si consolida in loro l'idea bizzarra che costituisce il delirio. Secondo Langdon e Coltheart, perché ciò avvenga, è fondamentale la presenza concomitante del secondo fattore (Coltheart, 2010).

Il secondo fattore si riferisce ad un danno a livello della corteccia prefrontale laterale destra (**Figura 1**): problematica che sembra essere comune a tutte le condizioni deliranti. Da tale lesione deriva una sostanziale difficoltà nel respingere l'ipotesi delirante che si forma in seguito alla presenza del primo fattore. Il secondo fattore può essere descritto come un "*deficit* non specifico nella valutazione delle credenze" ed è un elemento importante nel mantenimento del delirio (Connors & Halligan, 2020).

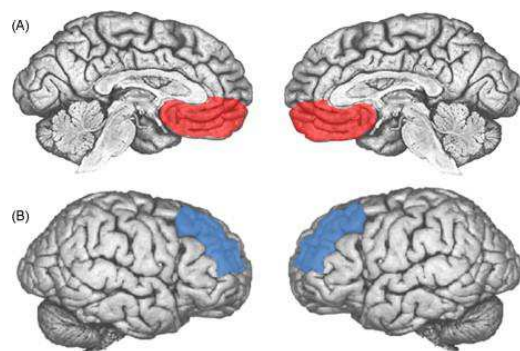


Figura 1. Nell'immagine sono rappresentate le regioni ventromediali (A) e le regioni laterali (B) della corteccia prefrontale: aree che, secondo la Teoria dei due fattori, sono deficitarie nel delirio di Capgras (Fonte: Koenigs & Grafman, 2009).

La corteccia prefrontale è un'area cerebrale particolarmente implicata nelle funzioni esecutive, quali la pianificazione, il *decision making* o, data la sua connessione con le aree limbiche, il riconoscimento e la gestione delle emozioni. Danni in questa regione portano a difficoltà nella valutazione delle ipotesi, a non essere in grado di prendere delle decisioni o a sedimentarsi su determinate idee nonostante le prove a sfavore.

Un danno alla corteccia prefrontale laterale destra è comunemente riscontrato in pazienti con delirio di Capgras, Cotard o Fregoli, mentre non è presente nei pazienti con lesioni identificative del primo fattore ma senza idee deliranti (Coltheart, 2010).

La teoria dei due fattori si basa dunque sull'analisi di una principale dissociazione: vi sono pazienti con una determinata anomalia neuropsicologica, che potrebbe essere l'origine di un pensiero delirante (primo fattore), ma tale delirio non si manifesta in quanto non è presente un danno alla corteccia prefrontale laterale destra (secondo fattore). Questa deduzione, tuttavia, non sembra essere sufficiente a giustificare la correttezza di tale teoria, in quanto la presenza o meno del delirio potrebbe non essere determinata dalla presenza di un secondo fattore, ma dalla gravità del primo (Connors & Halligan, 2020).

1.3.2. Compromissioni cerebrali

Oltre alla disfunzione della corteccia prefrontale laterale destra, descritta dalla Teoria dei due fattori, troviamo altre anomalie cerebrali caratteristiche del delirio.

Nasrallah (1985) ha avanzato l'ipotesi che il delirio nasca da una sostanziale difficoltà di comunicazione fisiologica tra i due emisferi. Questo malfunzionamento porta ciascun emisfero a riconoscere le informazioni provenienti dall'altro come estranee, e la mancanza d'integrazione che ne deriva porta a una dissociazione del sé. Da questo

possono derivare idee deliranti come quelle caratterizzanti il delirio di inserimento alieno, in cui l'individuo sostiene di non essere responsabile del proprio comportamento o dei propri pensieri in quanto sono controllati da creature aliene.

Robertson e Taylor, nel 1985, hanno analizzato la presenza di possibili difetti a livello del lobo prefrontale nei pazienti con pensieri deliranti. Tale osservazione, come già detto, è stata poi approfondita da Langdon e Coltheart con la Teoria dei due fattori, ma l'analisi di Robertson e Taylor ha messo in luce un ulteriore aspetto: nonostante la compromissione spesso sia stata riferita anche ad aree implicate nella produzione del linguaggio, nessun paziente con delirio presenta disturbi di questo tipo. Questa scoperta contrasta inevitabilmente le teorie che sostengono un possibile danno, non solo dell'area destra della corteccia prefrontale, ma anche dell'area sinistra (Butler & Braff, 1991).

È stato osservato come i sintomi positivi della schizofrenia, tra cui possiamo trovare anche il delirio, siano determinati da un aumento del rilascio di dopamina nella via mesolimbica. Il modello di Hemsley (1994) ipotizza che nei pazienti che presentano tali disturbi vi sia una sostanziale difficoltà nell'elaborazione degli *input* sensoriali e nell'integrazione di questi con le informazioni già presenti in memoria. Tale *deficit* genera nell'individuo una condizione di disagio e lo stress scaturito porta, a livello fisiologico, ad un aumento del rilascio di dopamina nella via mesolimbica. Questo cambiamento a livello biologico, oltre che influire sulla comparsa dei sintomi psicotici, sensibilizza l'organismo ad una maggior richiesta di dopamina: determinando così il mantenimento del delirio (Laruelle, 2000).

1.4. Processi cognitivi ed elaborazione delle informazioni nel delirio

Quando si analizzano i processi cognitivi nell'ambito di una psicopatologia si può parlare di *deficit* cognitivo o di *bias* cognitivo. Un *deficit* cognitivo è sostanzialmente una difficoltà nell'eseguire certi compiti mentali che prevedono l'elaborazione di determinate informazioni. Il *bias* cognitivo viene invece descritto come la tendenza ad utilizzare le informazioni in modo inusuale: modalità che viene per lo più considerata problematica. Generalmente nell'ambito dei deliri si parla di *bias* cognitivo, ma nel caso dei deliri bizzarri tale definizione potrebbe non descrivere sufficientemente la compromissione. Si tratta infatti di deliri in cui l'idea delirante viene mantenuta dall'individuo nonostante le

schiaccianti contro-argomentazioni; dunque, spiegare i processi mentali in termini di *bias* di ragionamento potrebbe essere limitante (Bentall, 1995).

Langdon e Coltheart (2000), in merito a questo, evidenziano come nei deliri bizzarri, in cui sembrerebbe esserci una maggiore compromissione cognitiva, è possibile osservare l'interruzione del normale funzionamento dei processi sensoriali e attentivi, e un processo di valutazione delle credenze deficitario.

L'ipotesi di Langdon e Coltheart è stata analizzata attraverso vari studi sperimentali che hanno cercato di valutare le modalità con cui gli individui con delirio prendono delle decisioni, prestano attenzione agli stimoli e li interpretano.

1.4.1. *Jump to the conclusion bias*

Garety e colleghi nel 1988 hanno osservato come i pazienti con delirio, quando viene chiesto loro di svolgere un compito probabilistico, presentino una tendenza a saltare direttamente alle conclusioni, indipendentemente dalle informazioni che sono state fornite loro. Questo fenomeno rappresenta un *bias* di ragionamento definito *Jump to the conclusion (JTC) bias* (Peters & Garety, 2006).

Il *JTC bias* è sostanzialmente una predisposizione a saltare alle conclusioni con un numero particolarmente basso di evidenze, ed essere estremamente convinti della correttezza delle decisioni prese (Langdon & Coltheart, 2000).

Il *JTC bias* può essere misurato sperimentalmente attraverso il *Beads Task* (Figura 2).



Figura 2. L'immagine rappresenta il *Beads Task* (Fonte: adattato da Garety et al., 2011).

Questo compito prevede che vengano mostrati ai partecipanti due vasi contenenti perline di due diversi colori, in quantità differenti (di solito, 85 perline del colore prevalente e 15 del colore secondario). Successivamente viene chiesto a un partecipante di pescare, alla cieca, una perlina da uno dei due vasi, senza sapere da quale dei due stia pescando. Gli viene chiesto poi se vuole accedere ad altri tentativi prima di prendere una decisione, in merito a quale sia il contenitore da cui ha pescato, o se è già pronto a dare una risposta. Generalmente prima di poter dare una risposta sicuramente corretta è necessario pescare 31 palline se le si pesca di colori differenti, o ne sono sufficienti 16 se vengono pescate tutte dello stesso colore. Il *JTC bias* è inversamente proporzionale al numero di volte in cui viene chiesto di poter fare un nuovo tentativo di pesca della perlina prima di dire a quale contenitore appartiene. È stato osservato infatti che individui con pensieri deliranti, o con una predisposizione a sviluppare un disturbo delirante, si convincono molto prima di quale sia il barattolo dalla quale stanno pescando: non necessitano di tanti tentativi quanti ne servirebbero generalmente per dare una risposta corretta. Molto spesso, infatti, partecipanti con un *JTC bias* si convincono dopo due sole estrazioni di quale sia il barattolo dal quale stanno pescando (Garety et al., 2011).

Il *JTC bias* non è considerato la causa del delirio, ma si tratta di una distorsione cognitiva che può influire sulla comparsa del disturbo, costituendo anche un fattore di mantenimento. Interventi basati sulla correzione di tale *bias*, come ad esempio *training* per imparare a riflettere maggiormente sulle proprie decisioni o valutare più informazioni prima di giungere ad una conclusione, sono risultati efficaci anche nell'attenuare la rigidità delle idee deliranti (Garety et al., 2011).

Garety e Freeman (1999) hanno proposto un punto di vista differente in merito a tale *bias* nei pazienti deliranti. Hanno infatti osservato come la tendenza a saltare subito alle conclusioni sia osservabile quando gli individui con delirio hanno la possibilità di decidere quante informazioni sono necessarie prima di prendere una decisione. Al contrario, quando gli viene chiesto di fare dei ragionamenti probabilistici per un compito in cui c'è un numero già stabilito di prove e di informazioni, gli individui con delirio non mostrano risultati differenti dai partecipanti sani, non presentando dunque un *bias* di ragionamento. A partire da tali osservazioni gli autori hanno concluso che il delirio sia più facilmente associabile ad un *deficit* nella raccolta dei dati piuttosto che nel ragionamento probabilistico (Langdon & Coltheart, 2000).

Il *JTC bias* è stato associato ad altre due particolari distorsioni cognitive: il bisogno di chiusura (*need for closure, NFC*) e il pregiudizio nei confronti delle prove disconfermative (*bias against disconfirmatory evidence, BADE*). Il *NFC* riguarda la costante necessità di certezza e la totale intolleranza per l'ambiguità, mentre il *BADE* è considerato alla base della tendenza a mantenere le proprie convinzioni nonostante le prove a sfavore. Questi tre *bias* costituiscono la rigidità di pensiero che caratterizza il processo decisionale in persone con delirio. La teoria di base è che idee deliranti siano caratteristiche di persone con una bassa autostima, che hanno bisogno di costanti certezze per mantenere una stabilità emotiva. Dunque, questi *bias* cognitivi sarebbero utili a stabilizzare un sé fragile e a distorcere la realtà: vengono messe in atto delle strategie cognitive difensive anomale per tutelarsi da possibili minacce (Abdel-Hamid & Brüne, 2008).

1.4.2. Bias attenzionale

Vi sono due principali motivi per cui si può pensare che nella genesi del delirio è implicato un *bias* attenzionale: 1) il paziente con delirio presenta un'attenzione elevata nei confronti delle informazioni che confermano il suo delirio; 2) nel delirio sono spesso implicati anche aspetti di ansia e preoccupazione, che sono a loro volta associati a *bias* attenzionali. Di fatto, però, gli studi condotti in merito hanno dato risultati in netto contrasto.

Studi empirici che hanno sottoposto pazienti con delirio paranoico al test dell'*Emotional Stroop* hanno messo in luce come i pazienti hanno tempi di reazione più lunghi quando devono reagire a parole legate all'ambito della paranoia, come ad esempio: minaccia, complotto, tradimento, e così via (Fear et al., 1996; Bentall & Kaney, 1989). La loro attenzione è selettivamente orientata verso questi stimoli negativi, dunque la risposta è più lenta, mostrando appunto un *bias* attenzionale per la tematica del delirio (Savulich et al., 2012).

Altri studi hanno invece utilizzato compiti di *Visual Search* per valutare il *bias* attenzionale. A questo proposito, l'analisi della reazione dei pazienti con deliri alle espressioni del volto è particolarmente importante, perché alla base di molte tematiche deliranti c'è un'errata interpretazione delle intenzioni altrui e dei loro stati d'animo (Savulich et al., 2012). È stato osservato come, a differenza dei gruppi di controllo formati

da partecipanti sani, i pazienti con delirio mostrano una minor attenzione alle caratteristiche del volto e a ciò che esse comunicano (Loughland et al., 2002). Inoltre, è emerso come i partecipanti con delirio tendano attivamente ad evitare gli stimoli minacciosi, come ad esempio i volti arrabbiati, presentando dunque tempi di reazione più lunghi quando devono individuare proprio questi stimoli (Green et al., 2001).

I risultati ottenuti attraverso questi studi mettono sicuramente in luce la presenza di *bias* attenzionali nelle persone con delirio, ma tale distorsione sembrerebbe andare in direzioni opposte. Gli studi tramite *Emotional Stroop* evidenziano, infatti, una maggiore attenzione selettiva per gli stimoli minacciosi, mentre gli studi tramite *Visual Search* sostengono una sostanziale fuga da questi, ovvero un'attenzione ristretta verso gli stimoli positivi.

Green e colleghi (2003) sostengono che tali risultati potrebbero essere giustificati dal fatto che nei pazienti con delirio può esservi un meccanismo di ragionamento di tipo “vigilanza-allontanamento”, che prima porta a prestare attenzione alla minaccia e poi a fuggire da questa. Prestare inizialmente attenzione alla minaccia è fondamentale, da un punto di vista evolutivo, perché aumenta le possibilità di sopravvivenza. In seguito, però, dei meccanismi alterati di rilevamento delle minacce possono portare ad una percezione alterata e più intensa che porta inevitabilmente alla necessità di fuga.

Di fatto, quello che realmente emerge da queste ricerche è la necessità di maggiori studi in merito, volti anche ad approfondire i meccanismi che dominano l'attenzione selettiva, come il decorso nel tempo o la specificità di contenuto (Savulich et al., 2012).

1.4.3. Bias attributivo

Nell'ambito del delirio è stato valutato anche lo stile attributivo, ovvero il modo in cui l'individuo con delirio interpreta la realtà che lo circonda e le spiegazioni che costruisce per il proprio e l'altrui comportamento (Weiner, 1988).

Secondo Weiner (1990) gli stili attributivi possono essere classificati secondo tre dimensioni: 1) *locus of control*, che può essere interno o esterno; 2) dimensione della stabilità, che prevede la stabilità o l'instabilità; 3) dimensione della controllabilità, articolata in controllabilità o incontrollabilità. Altri autori considerano importante anche una quarta dimensione, definita “situazionale”, che prevede attribuzioni situazionali globali o specifiche (Seligman et al., 1979).

Kaney e Bentall nel 1989 hanno utilizzato l'*Attributional Style Questionnaire* (ASQ, Peterson et al., 1982) per valutare lo stile attributivo nella psicopatologia del delirio. Da questo studio è emerso che i pazienti con delirio hanno la tendenza ad attribuire eventi negativi a cause esterne, globali e stabili; mentre gli eventi positivi sono ricollegati eccessivamente a fattori interni.

Lo stile attributivo esternalizzante rispecchia una tendenza ad attribuire la causa degli eventi della propria vita o i propri comportamenti agli altri, senza riconoscere mai la propria responsabilità. Questa è una tendenza tipica delle persone con delirio, che molto spesso costruiscono teorie cospiratrici o complotti per far ricadere sugli altri la colpa delle proprie esperienze negative.

L'aspetto di globalità e stabilità dello stile attributivo rispecchia invece la tendenza delle persone deliranti ad avere delle idee rigide, che non si modificano nonostante le evidenze. Queste idee inoltre tendono ad essere generalizzate, dal momento che non limitano un determinato pensiero ad una specifica situazione, ma alla globalità degli eventi (Underwood et al., 2016).

Di fatto, però, Langdon e Coltheart (2000) mettono in luce come lo stile attributivo non è né necessario né sufficiente a spiegare un delirio, ma lo si può considerare sia un fattore predisponente che di mantenimento. Si tratta, infatti, di una condizione che se si manifesta assieme ad altri fattori, in particolare la presenza di un'anomalia percettiva, può portare allo sviluppo di un pensiero delirante.

1.4.4. Deficit nella Teoria della Mente e nel metapensiero

Nel 1992 Chris Frith ha proposto che i pazienti deliranti abbiano un *deficit* nella Teoria della Mente (ToM). Con ToM s'intende la capacità di attribuire degli stati mentali, delle credenze, delle intenzioni o delle emozioni a sé e agli altri; in particolare, prestando attenzione al fatto che possa esservi una differenza tra il proprio punto di vista e quello altrui (Premack & Woodruff, 1978).

In generale, si ritiene che i pazienti deliranti siano in grado di comprendere il fatto che anche le altre persone hanno convinzioni ed intenzioni, ma mostrano delle difficoltà ad applicare tale conoscenza nelle relazioni. Un altro aspetto che è emerso è che la ToM può compromettere le capacità di comprendere affermazioni ironiche o discorsi metaforici (Bömmer & Brüne, 2006).

Inoltre, è stato ipotizzato che negli individui con delirio vi possa essere anche una distorsione della ToM, che porta a percepire le intenzioni o comportamenti altrui come estremamente maligne. Dunque, in questi casi si ipotizza ci sia una iperattivazione della ToM, volta appunto ad individuare la minaccia e fuggire da questa (Abdel-Hamid & Brüne, 2008).

Di fatto, però, le prove in merito all'ipotesi che nel delirio può esserci una difficoltà a considerare gli stati interni degli altri sono in forte contraddizione. Infatti, gli studi al riguardo sono principalmente ricollegabili a condizioni di delirio paranoide o di disturbo schizofrenico, in cui il *deficit* di ToM potrebbe non essere tanto determinato dal delirio, ma dalla tematica delirante o da altri aspetti del disturbo schizofrenico (Bömmers & Brüne, 2006).

Oltre ad una difficoltà ad interpretare gli stati interni altrui, nel 1980 Jacobs ha evidenziato come i pazienti con delirio possono avere anche un *deficit* nel "metapensiero". Con questo termine ci si riferisce alla capacità di valutare e considerare i propri pensieri, ovvero alle capacità valutative rispetto al proprio modo di pensare. Non essere in grado di riflettere sul proprio pensiero delirante è ciò che, di fatto, non permette all'individuo delirante di mettere in discussione le proprie idee, rimanendo così rigido sulla propria interpretazione delle realtà.

CAPITOLO 2 – CLASSIFICAZIONE DEL DELIRIO

2.1. Tipologie di delirio

I deliri, oltre a diversificarsi per il contenuto del pensiero delirante, possono essere anche distinti in base ad altre caratteristiche. Deliri primari e secondari si differenziano per le caratteristiche psicodiagnostiche e per come caratterizzano i differenti disturbi. Deliri monotematici e politematici, oltre ad interessare una quantità differente di tematiche deliranti, si differenziano anche per l'origine del disturbo. È emerso infatti come i deliri monotematici abbiano molto probabilmente un'origine organica, mentre per i politematici l'eziologia è oggetto di ipotesi ancora complesse da verificare. Infine, i deliri possono essere suddivisi in bizzarri e non bizzarri in base alla maggiore o minore adesione al piano di realtà, ovvero a quanto possano essere considerati o meno verosimili.

2.1.1. *Delirio primario e secondario*

Nel testo *Psicopatologia generale*, Karl Jasper (1913) proponeva una classificazione del delirio basata non solo sul contenuto dei pensieri deliranti, ma anche sulle caratteristiche formali o strutturali. Questa diversa prospettiva ha portato a suddividere i deliri in primari e secondari.

Il **delirio primario** è considerato un disturbo nell'interpretazione delle esperienze. Viene infatti definito come un'alterazione nel processo di attribuzione di significato simbolico. Si tratta di un tipo di delirio che per lo più caratterizza il disturbo schizofrenico, dal momento che non costituisce, di fatto, un sintomo in altre psicopatologie, come ad esempio i disturbi dell'umore. Proprio per questo motivo viene definito primario: non è secondario ad un altro disturbo o sintomo di questo; ma è il delirio stesso a costituire la psicopatologia. Il fatto che tale delirio non sia la reazione logica a un determinato disturbo lo rende ancora più incomprensibile e inderivabile (Troubé, 2012).

Il delirio primario ha origine sia da percezioni deliranti che da intuizioni deliranti.

Le *percezioni deliranti* si strutturano a partire dalla percezione normale di un suono, di un odore, o di una situazione, a cui viene poi attribuito un significato delirante. Tale interpretazione delirante non risulta essere motivata o giustificata, ma è strettamente legata all'esperienza percettiva e alle necessità dell'individuo (Schneider, 1949). Nella formazione della percezione delirante vi sono dunque due principali stadi: 1) il fenomeno

viene percepito, diventando significativo, e 2) a tale fenomeno viene attribuita una spiegazione delirante. Si tratta di due fasi in sequenza, ma che possono essere anche intervallate da un lungo periodo di tempo. Le percezioni deliranti, sebbene siano incomprensibili agli altri, sono autoriferite ed estremamente significative per l'individuo (Schneider, 1968).

Le *intuizioni deliranti* vengono invece paragonate ad un'“ispirazione”, poiché si tratta di un fenomeno che compare all'improvviso, senza che vi sia un processo percettivo. Le intuizioni deliranti prevedono che ad un'esperienza sia associato direttamente un pensiero delirante, senza che vi sia né un'interpretazione né un motivo esterno. Diversamente dalla percezione delirante, che si articola in due fasi, le intuizioni deliranti si verificano in un unico momento (Schneider, 1968).

Il *delirio secondario*, in quanto sintomo accessorio di altri disturbi, viene definito come un pensiero delirante che nasce da una pervasiva alterazione del tono dell'umore, o come conseguenza di una difficoltà relazionale o sociale. Dunque, è una condizione psicopatologica che può essere compresa e spiegata in relazione ad uno stato emotivo o a una condizione socioculturale. Si tratta di un pensiero delirante che l'individuo genera per spiegare o gestire uno squilibrio interno (Troubé, 2012).

2.1.2. *Delirio monotematico e politematico*

Il *delirio monotematico* viene descritto come un delirio in cui è presente una tematica specifica attorno alla quale viene costruita la teoria delirante. Il delirio monotematico ha generalmente una natura organica, ovvero ha origine da determinate lesioni cerebrali. Tra i principali deliri monotematici troviamo il delirio di Capgras, il delirio di Fregoli o il delirio di Cotard (Porcher, 2016). Il delirio monotematico rappresenta spesso un sintomo comune di vari disturbi neuropatologici, quali il morbo di Alzheimer, il trauma cranico, o patologie del lobo frontale, e così via (Coltheart, 2013).

Il *delirio politematico*, invece, riguarda un'ampia varietà di temi: il pensiero delirante non si limita ad unico aspetto della vita, ma è pervasivo. I deliri politematici possono essere sia elaborati che integrati, e si presentano per lo più in concomitanza con disturbo schizofrenico (Porcher, 2016). I deliri politematici possono, inoltre, sorgere in seguito ad un fallimento del normale processo di valutazione di determinate credenze a cui si associano molteplici anomalie percettive (Langdon & Coltheart, 2000).

L'origine organica dei deliri monotematici è sostenuta dalla Teoria dei due fattori, che è stata per lo più studiata in questi disturbi, individuando nei pazienti con deliri monotematici le lesioni cerebrali fondamentali a sostenere tale ipotesi. L'origine dei deliri politematici non è invece ben chiara, in quanto sono stati meno studiati e ci sono minori prove a favore del fatto che alla base di tali deliri, come il delirio paranoide o di riferimento, vi siano lesioni cerebrali. Si ipotizza, però, che nel delirio politematico la prima compromissione, prevista dalla Teoria dei due fattori, non riguardi una sola area cerebrale ma diverse, che determinano appunto più tematiche deliranti. Inoltre, la seconda compromissione prevista dalla Teoria dei due fattori potrebbe essere più consistente, determinando, non solo un *deficit* nella valutazione delle credenze, ma addirittura l'incapacità nello svolgere tale funzione (Coltheart, 2013).

2.1.3. Delirio bizzarro e non bizzarro

Il DSM definisce un *delirio* come **bizzarro** quando è “[...] *chiaramente non plausibile, non comprensibile ai pari appartenenti alla stessa cultura e quando non deriva da esperienze di vita ordinarie*” (APA, 2013). Tale definizione comprende deliri che prevedono una perdita di controllo sulla propria mente o sul proprio corpo. Un delirio bizzarro può portare l'individuo a non percepire i suoi pensieri come propri, ma come indotti da altri (per esempio deliri di inserimento dei pensieri), o ad avere la convinzione che i propri pensieri siano stati “rubati” da forze esterne (per esempio delirio di furto del pensiero). L'intromissione da parte di forze esterne può riguardare anche i comportamenti messi in atto dall'individuo; infatti, il delirio bizzarro può portare anche a percepire i propri agiti o i propri movimenti come manipolati da altri agenti (per esempio deliri di controllo; Fuchs et al., 2014).

La bizzarria, caratterizzante questi deliri, sembrerebbe essere la conseguenza della disorganizzazione interna dell'individuo. Il delirio nasce dal tentativo di conciliare elementi incompatibili: si tratta di mettere sullo stesso piano cognizioni, emozioni e comportamenti differenti tra loro, mediante un processo che porta, inevitabilmente, a sostenere ipotesi irrazionali (Cermolacce et al., 2010).

Con **delirio non bizzarro** s'intende invece un'ipotesi delirante verosimile, ovvero in tutti quei casi in cui l'individuo sostiene una teoria che non è impossibile e irrazionale. Si tratta di deliri che potrebbero essere veri ma che, indipendentemente da questo, sono sostenuti

in maniera troppo rigida e irremovibile nonostante non vi siano prove a favore, ma anzi vi siano molteplici contro-prove. Esempi di deliri non bizzarri sono i deliri paranoici o di gelosia, in cui il tradimento o la cospirazione a discapito dell'individuo potrebbero essere plausibili, ma la teoria sostenuta o è esagerata, o non confermata da prove reali, o mantenuta nonostante le prove contrarie (Brockington, 1991).

In generale i deliri bizzarri sono fortemente associati al disturbo schizofrenico, mentre i deliri non bizzarri vengono considerati più caratteristici di altre psicopatologie (Cermolacce et al., 2010).

2.2. Deliri più comuni

Tra le tematiche deliranti più comuni troviamo la persecuzione e l'autoreferenzialità. Il *delirio di persecuzione* caratterizza il 48% delle psicosi depressive (Frangos et al 1983) e il 28% degli episodi maniacali (Goodwin e Jamison, 1990); mentre il 67% delle persone con schizofrenia riferisce *deliri di riferimento*. Deliri di persecuzione o di riferimento sono spesso caratteristici anche di disturbi con una base organica, come demenze o epilessia (Coltheart et al., 2011). Abbastanza comuni sono anche i *deliri grandiosi o religiosi*, che caratterizzano il 30% dei quadri di disturbo schizofrenico (Wing et al, 1974).

2.2.1. Delirio di persecuzione o paranoide

Nel 1974 Wing, Cooper e Sartorius hanno descritto il *delirio di persecuzione* come la convinzione dell'individuo delirante che qualcuno stia cospirando contro di lui. Il delirio si articola principalmente intorno all'idea che una persona, un'associazione o una qualche forza esterna voglia ferirlo, danneggiare la sua reputazione, farlo impazzire o addirittura ucciderlo (Wing et al., 1974).

Nel 1995 Trower e Chadwick hanno teorizzato che esistano due principali tipi di deliri di persecuzione: i deliri "cattivo me" (*bad me*), in cui il paziente è convinto di meritarsi la cattiveria degli altri; e i deliri "povero me" (*poor me*), in cui l'individuo si descrive come vittima di un complotto ingiustificato. Entrambi questi disturbi caratterizzano spesso la depressione, in cui troviamo associati anche *deliri di rovina o di colpa* (Bentall et al., 2001).

I deliri persecutori condividono con i disturbi d'ansia la necessità di anticipare il pericolo: questo può portare gli individui deliranti a rimanere in un costante stato di allerta e a sentire la necessità di mettere in atto delle strategie preventive al fine di mantenere uno stato di sicurezza (Freeman et al., 2002).

Alla base del delirio di persecuzione sono state avanzate due principali ipotesi. La prima sostiene che il delirio è funzionale a proteggere l'individuo dalle emozioni negative e a salvaguardare la sua autostima (Bentall et al., 2001). Mentre la seconda ipotesi, proposta da Freeman (2001), non vede nel delirio uno scopo difensivo, ma l'espressione dello stato emotivo dell'individuo: il contenuto del pensiero delirante rispecchia le sue preoccupazioni (Green et al., 2006).

Nel 1995 Spitzer ipotizza che alla base del delirio di persecuzione potrebbe esserci una neuromodulazione disfunzionale, legata ad una trasmissione deficitaria della dopamina. L'eccesso di dopamina determina un aumento dell'attenzione riposta verso i segnali sociali ritenuti minacciosi, rendendo così più salienti le informazioni su cui si costruisce il delirio.

Analizzando lo stile cognitivo di pazienti con delirio di persecuzione è stato possibile osservare come abbiano un'attenzione selettiva per le informazioni minacciose, e come vi sia un marcato *JTC bias*: entrambi elementi che contribuiscono alla formazione del delirio e dell'ipotesi cospiratoria. Inoltre, le difficoltà relazionali, che caratterizzano tale delirio, sembrerebbero essere associate ad uno stile attributivo esternalizzante per gli eventi negativi, che porta da un lato ad attribuire agli altri la responsabilità per le problematiche della propria vita, dall'altro a una distorsione della realtà, tale per cui le azioni altrui sono sempre interpretate in senso minaccioso e cospiratorio (Blackwood et al., 2001).

2.2.2. Delirio di riferimento

I **deliri di riferimento** si verificano quando un individuo percepisce in certi comportamenti, o in determinati eventi o nei mezzi di comunicazione dei messaggi segretamente diretti a lui. Si tratta, per esempio, di pazienti fermamente convinti che un commentatore televisivo, attraverso il suo discorso, si rivolga direttamente a loro; o che l'organizzazione di una determinata stanza, o di certi oggetti sia in realtà un messaggio che essi devono decifrare (Davies & Coltheart, 2000).

Alla base del delirio di riferimento sembrerebbe esservi un'alterazione dei circuiti mesolimbici con una distribuzione anomala della dopamina. Anche in questo delirio, come in quello persecutorio, troviamo elevati livelli di dopamina, che portano ad una valutazione alterata della salienza degli eventi. A differenza del delirio persecutorio, in cui l'attenzione è rivolta a stimoli minacciosi, in questo caso la salienza riguarda eventi apparentemente insignificanti. Questo *focus* attenzionale immotivato porta l'individuo delirante a giustificarlo, attribuendovi la presenza di un massaggio segreto, che ridimensiona così l'importanza dello stimolo (Coltheart, 2010).

Sono stati individuati due principali tipologie di delirio di riferimento: i deliri referenziali di osservazione e i deliri referenziali di comunicazione. I *deliri referenziali di osservazione* sono strettamente associati ai deliri persecutori, e si basano sull'osservazione e l'interpretazione delirante di eventi di vita reale. I *deliri referenziali di comunicazione* sono invece più paragonabili a delle allucinazioni uditive, in cui vi è un *deficit* a carico della comprensione del linguaggio. Di fatto, in merito a quest'ultimo aspetto, si ipotizza che il delirio di referenzialità non riguardi tanto una compromissione del linguaggio verbale, ma piuttosto un'errata interpretazione del linguaggio non verbale (Startup & Startup, 2005).

I deliri di riferimento si presentano spesso in concomitanza con *deliri di persecuzione* e *deliri di grandezza*, e spesso sono proprio i deliri di riferimento a determinare la comparsa di idee persecutorie, che sorgono come esacerbazione dell'autoreferenzialità (Startup & Startup, 2005). Inoltre, i deliri di riferimento condividono con questi deliri la presenza un *bias* di attribuzione esternalizzante per gli eventi negativi (Davies & Coltheart, 2000).

2.2.3. Delirio di grandezza

I *deliri di grandezza* si caratterizzano per l'ipotesi delirante di possedere particolari poteri, ricchezze, di essere una persona straordinaria o di avere una missione di vita estremamente importante (Leff et al., 1976). I deliri grandiosi possono riguardare ed influenzare diversi ambiti: l'aspetto fisico, le esperienze sessuali e sociali, l'ambito lavorativo e lo stato emotivo (Isham et al., 2021).

I deliri grandiosi sono difficili da trattare in quanto il paziente percepisce come altamente significative le ipotesi sostenute nell'ambito del delirio: si tratta di aspetti che rafforzano

la sua autostima, fornendo un senso di appartenenza e scopo alla sua vita (Isham et al., 2021).

Questo aspetto di identità positiva può essere considerato il primo fattore di mantenimento del delirio di grandezza. Ne sono stati individuati in totale sei: il secondo fattore riguarda il fatto che la teoria delirante è fondamentale a spiegare determinate esperienze insolite; il terzo si riferisce invece al fatto che determinate credenze sono funzionali a risollevarne il tono dell'umore, tanto da accompagnare spesso episodi maniacali. Il quarto aspetto tratta la ruminazione: riflettere su determinate idee o esperienze è infatti funzionale ad elaborarle e accettarle (Freeman et al., 2015). Il quinto fattore di mantenimento è individuabile in determinati *bias* di ragionamento che sostengono il pensiero delirante (Garety et al., 2012). Infine, il sesto fattore si riferisce ai "comportamenti immersivi" associati al delirio, che fanno sì che le idee grandiose non rimangano solo delle fantasie, ma l'individuo vive appieno il suo ruolo immaginato, costruendo così ricordi avvincenti ed entusiasmanti che sostengono il delirio (Isham et al., 2021).

In merito ai *bias* cognitivi è stato osservato un *bias* attributivo di internalizzazione estrema degli eventi positivi, mentre la causa degli eventi negativi viene esternalizzata. Gli individui con delirio di grandezza tendono ad attribuire a loro stessi la responsabilità di qualsiasi evento positivo, sostenendo anche una causa disposizionale, piuttosto che situazionale, alle circostanze della vita (Freeman et al., 1998).

Oltre all'aspetto cognitivo è stato analizzato anche lo stile metacognitivo, ovvero la capacità di riflettere sul proprio pensiero. Laro e Van der Linden (2005) hanno osservato che un fattore predisponente lo sviluppo di tale delirio potrebbe essere l'"autocoscienza cognitiva", cioè la predisposizione a rivolgere particolare attenzione verso i propri pensieri e a monitorare costantemente le proprie idee.

Si tratta di un disturbo che si presenta in circa la metà delle diagnosi di schizofrenia, e in circa due terzi dei pazienti con disturbo bipolare (Knowles et al., 2011).

2.2.4. Deliri religiosi

Per differenziare le credenze religiose, socialmente accettate, dai *deliri religiosi* nel 1995 Sims ha proposto una serie di criteri diagnostici. Innanzitutto, sia il comportamento messo in atto dall'individuo che la sua esperienza soggettiva devono confermare i criteri

diagnostici del delirio. L'esperienza delirante deve poi essere accompagnata anche da altri sintomi tipici di un disturbo mentale, come altri deliri, allucinazioni o disturbi dell'umore. Infine, il contenuto religioso dev'essere la conseguenza di un'esperienza religiosa anomala, non una credenza o un avvenimento religioso consueto (Siddle et al., 2002).

Molto spesso i deliri religiosi sono caratterizzati anche da idee di passività, in cui l'individuo sostiene di essere sotto il controllo di una divinità, che lo manipola o addirittura si impossessa del suo corpo. Oppure da idee grandiose, in cui il contenuto del delirio riguarda una percezione straordinaria di sé stessi o l'idea di dover portare a termine un piano dettato da Dio (Iyassu et al., 2014).

La tipologia di delirio religioso più comune è associata alla presenza di allucinazioni uditive. In questo caso, infatti, i pazienti sviluppano l'ipotesi delirante a partire dalla convinzione di aver udito la voce di Dio o del diavolo. Questo tipo di credenza spesso è socialmente accettata, ma nel momento in cui si accompagna anche a sintomi psicotici, ad esempio altre allucinazioni o instabilità emotiva, allora viene riconosciuta come delirio. Il secondo delirio religioso più comune si basa invece sulla convinzione che l'individuo stesso sia Dio, Gesù o altre divinità.

I deliri religiosi molto spesso non sono trattati, in quanto non vengono riconosciuti come patologici: questo fa sì i pazienti affetti da questo disturbo presentino spesso un quadro sintomatologico più grave e una maggiore compromissione del funzionamento (Iyassu et al., 2014).

Anche alla base dei deliri religiosi troviamo delle distorsioni cognitive, come la tendenza a saltare alle conclusioni (*JTC bias*) o a mostrare inflessibilità di ragionamento. Di fatto questa modalità di pensiero è particolarmente coerente con la logica religiosa, che si basa sulla fede in dogmi e dottrine non sostenute da prove scientifiche (Iyassu et al., 2014).

Nonostante i deliri religiosi possano riguardare anche la popolazione atea, sono principalmente diffusi tra i fedeli. Molto spesso, infatti, i deliri rappresentano una forma di difesa da eventi o stati interni negativi e, per chi crede in Dio, la religione è considerata spesso la principale fonte di aiuto e sollievo (Pargament e Brant, 1998).

Si tratta di un tipo di delirio che era più frequente nel XIX secolo, epoca in cui la religione aveva un ruolo molto più importante nella vita delle persone: i pazienti schizofrenici presentavano deliri religiosi tre volte tanto rispetto a quanto accade ora (Cook, 2015).

2.3. Deliri monotematici rari

I deliri che verranno descritti nei seguenti paragrafi sono deliri monotematici, in cui l'ipotesi delirante nasce da una specifica lesione cerebrale. Si tratta di deliri rari, in quanto molto spesso tale lesione cerebrale non porta direttamente al delirio: perché ciò avvenga è necessaria, infatti, anche la compromissione del processo decisionale, descritta nella Teoria dei due fattori. Troviamo, in particolare, deliri che riguardano un'errata identificazione di Sé o degli altri, come il delirio di Capgras, il delirio di Fregoli, il delirio di Cotard o il delirio di misidentificazione allo specchio (Bick, 1984), e deliri di passività, in cui l'individuo percepisce il controllo del proprio corpo, dei propri comportamenti o pensieri sotto l'autorità di una forza esterna, come, ad esempio, il delirio di controllo alieno o la somatoparafrenia (Pacherie et al., 2006).

2.3.1. *Delirio di Capgras*

Il *delirio di Capgras* è stato descritto nel 1923 da Joseph Capgras e Jean Reboul-Lachaux ed è considerato un delirio di natura neuropsicologica.

Il delirio di Capgras è basato sulla convinzione che qualcuno, emotivamente vicino all'individuo delirante, generalmente il *partner* o altri membri della famiglia, sia scomparso e sia stato sostituito da un impostore, o da creature quali alieni, fantasmi, ... identiche a lui (Porcher, 2016).

Il delirio di Capgras nasce da una sostanziale compromissione della risposta autonoma ai volti familiari. Generalmente, negli individui sani, l'esposizione a volti familiari dovrebbe produrre delle risposte a livello di sistema nervoso autonomo, come ad esempio una maggiore risposta di conduttanza cutanea, ma questa risposta autonoma, che si differenzia appunto tra l'esposizione a volti familiari e non familiari, nei pazienti con delirio di Capgras non è presente (Ellis et al., 1997).

Quando un paziente con delirio di Capgras vede un familiare è in grado di riconoscerlo, è consapevole che si tratti di quella determinata persona poiché la funzione di riconoscimento facciale rimane intatta. Di fatto, però, non percepisce, a livello autonomo, una vicinanza con questa persona (Coltheart et al., 2011). Questo deficit viene descritto come un'interruzione nel modello cognitivo di elaborazione dei volti di Bruce e Yung (1986, **Figura 3**).

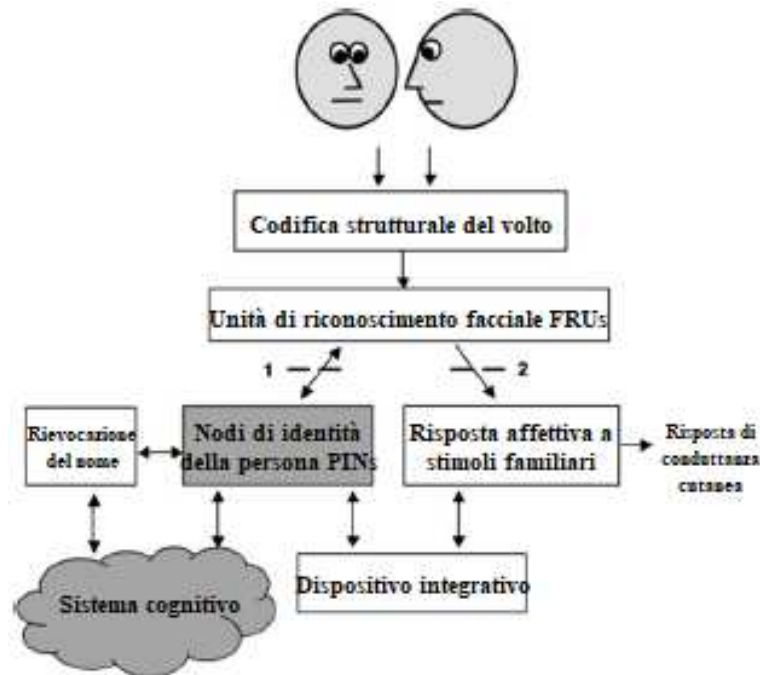


Figura 3. Rappresenta il modello cognitivo di elaborazione dei volti di Bruce e Young (1986). Nei pazienti con *delirio di Capgras* si assiste ad un'interruzione al punto 2. Questo fa sì che il volto sia riconosciuto (FRUs intatte) e che il paziente sia in grado di accedere alle informazioni appropriate per nominare a chi assomigli l'estraneo (PINs intatte), ma non riconoscono la familiarità con quel volto, in quanto vi è una mancanza di risposta di conduttanza cutanea agli stimoli familiari (Fonte: adattato da Langdon et al., 2014).

Tale paradosso porta a un'inferenza abduttiva, ovvero a generare un'ipotesi che per l'individuo costituisce la migliore spiegazione di questa anomalia (Wirth, 1998). Il ragionamento abduttivo è ciò che determina la formazione dell'idea delirante. L'individuo, infatti, per conciliare sia il fatto di riconoscere la persona davanti a lui, sia per giustificare la mancanza di una risposta autonoma, elabora la teoria secondo cui il familiare sia stato sostituito da un doppio, uguale a lui, ma che, non essendo il familiare, non determina l'attivazione del sistema nervoso autonomo. Il delirio di Capgras si verifica dunque quando l'individuo perde il senso di reattività affettiva (Ellis et al., 1997).

Molto spesso pazienti con delirio di Capgras, per giustificare la loro tesi delirante, sostengono la presenza di consistenti differenze tra il familiare e l'impostore, come ad esempio cambiamenti nel tono della voce o nel taglio di capelli, o altro. In realtà si tratta di cambiamenti irrealistici, percepiti solo dall'individuo delirante o, se si tratta di cambiamenti reali, giustificati da motivazioni concrete (Ellis et al., 1994).

Al delirio di Capgras, riprendendo la Teoria dei due fattori, viene associata una prima compromissione a livello delle regioni ventromediali della corteccia prefrontale, che altera appunto la risposta autonoma ai volti familiari. Di fatto, però, non tutte le persone

con un'anomalia in questa regione cerebrale presentano il delirio di Capgras: ciò è determinato, infatti, da una seconda compromissione, a carico della corteccia prefrontale laterale destra, che porta all'accettazione della teoria delirante elaborata a partire dalla prima compromissione cerebrale (Tranel et al., 1995).

Nel 1983 Berson ha ipotizzato inoltre che gli eventi precipitanti che possono causare il delirio di Capgras siano tre: 1) un atteggiamento paranoico e sospettoso; 2) la scissione rispetto ad un fenomeno interiorizzato e appreso; 3) un cambiamento nelle relazioni interpersonali tra l'individuo delirante e il familiare coinvolto nel delirio. Nel momento in cui nasce un conflitto, l'individuo con delirio può sperimentare sentimenti di stranezza nel rapporto con l'altro, e sulla base di questi stati interni negativi ipotizzare che il familiare sia in realtà un impostare (Ellis et al., 1997).

Il delirio di Capgras è generalmente preceduto da sentimenti di spersonalizzazione, irrealtà o identificazioni errate diffuse, che possono determinare una perdita di consapevolezza da parte dell'individuo (Ventriglio et al., 2020).

Inoltre, il delirio di Capgras, oltre a caratterizzare vari disturbi organici che prevedono lesioni nelle aree coinvolte nel delirio, è particolarmente diffuso anche all'interno di quadri di disturbo schizofrenico paranoide (Merrin & Silberfarb, 1976).

2.3.2. Delirio di Fregoli

Il *delirio di Fregoli* è stato descritto da Paul Courbon e Gustave Fail nel 1927, e si basa sull'ipotesi che un estraneo in realtà sia un familiare o un conoscente travestitosi per pedinare e osservare il paziente delirante (Porcher, 2016). L'individuo delirante riconosce che l'estraneo e la persona conosciuta siano differenti dal punto di vista fisico, ma è fermamente convinto che psicologicamente siano la stessa persona. Tale ipotesi delirante si basa anche sul presupposto che il familiare, protagonista del delirio, è generalmente una persona con cui l'individuo delirante è in conflitto, e che dunque non potrebbe avvicinarsi a lui se non sotto mentite spoglie (Langdon et al., 2014).

Ashraf e colleghi (2011) hanno messo in luce, infatti, come la sindrome di Fregoli sia spesso associata a comportamenti aggressivi nei confronti del protagonista del delirio o di chi cerca di contraddirlo.

Troviamo tre principali teorie rispetto all'origine neurobiologica del delirio di Fregoli.

Ellis e Young (1990) hanno ipotizzato che nel delirio di Fregoli, nel normale processo di riconoscimento dei volti, vi sia un'attivazione eccessiva dei “nodi di identità personale” (*Person Identity Nodes*, PINs; **Figura 3**). Questa sovraeccitazione porta a percepire come presente una persona anche quando non lo è, basandosi sulla sola presenza di alcuni semplici dettagli comuni tra il familiare e l'estraneo, che vengono considerati significativi dall'individuo delirante.

La seconda teoria è stata proposta da Ramachandran e Blakeslee (1998) che hanno ipotizzato che alla base del delirio ci sia una iperattivazione delle connessioni temporo- limbiche, ovvero nei sistemi del riconoscimento facciale e dell'elaborazione affettiva. Tale anomalia genera un sistema di risposta iperattivo che porta a percepire aspetti di familiarità anche con volti sconosciuti. Di fatto, quello che non viene spiegato dalla teoria di Ramachandran e Blakeslee è perché questo pensiero delirante si limiti a solo determinati estranei e non a tutti gli sconosciuti: la sovraeccitazione dovrebbe, infatti, condizionare tutti i rapporti (Langdon et al., 2014).

La teoria più recente è stata proposta invece da Hirstein (2005), secondo cui il delirio di Fregoli è causato da un *deficit* nella “lettura della mente”. Questa compromissione porta a una discrepanza tra le “rappresentazioni interne” delle persone familiari, di cui si conoscono comportamenti, atteggiamenti, emozioni... e le “rappresentazioni esterne” delle persone sconosciute, di cui si percepisce solo l'apparenza fisica. Di fatto, quello che accade nei pazienti con delirio di Fregoli, è che le rappresentazioni interne vengono associate in maniera inappropriata con le rappresentazioni esterne.

2.3.3. *Delirio nichilistico di Cotard*

Il ***delirio nichilistico di Cotard***, definito nel 1880 da Jules Cotard, è considerato come la convinzione delirante di essere inesistenti. Si tratta di un disturbo raro che si presenta in particolare in casi gravi di depressione, ipocondria o psicosi (Dieguez, 2018).

Il delirio di Cotard è caratterizzato da sentimenti percettivi e somatosensoriali di irrealtà: l'individuo delirante mette in discussione la sua stessa esistenza. Quest'idea di irrealtà è accompagnata però anche da un'altra ipotesi contrastante, ovvero la percezione di non poter mai morire davvero: di essere in un limbo in cui l'individuo allo stesso tempo non esiste, ma non è neanche morto (Dieguez, 2018).

Cotard (1880) ha individuato sei principali aspetti che caratterizzano tale disturbo: 1) ansia melancolica, 2) idee di dannazione o possessione, 3) pensieri suicidari e agiti autolesionistici, 4) insensibilità al dolore, 5) idee ipocondriache di non esistenza, 6) convinzione di non poter mai morire.

Il delirio di Cotard viene definito anche come un delirio di grandezza al rovescio, in quanto molto spesso i pazienti nel descrivere la loro inesistenza utilizzano immagini grandiose ed esagerate, autoriferendosi ad esempio una condizione di immortalità assoluta, estrema auto-dissoluzione o esponendo quadri di apocalisse globale (Cotard, 1888). La teoria delirante che viene ricostruita è molto spesso congruente al contesto socioculturale o alla storia biografica del paziente: ad esempio in passato il delirio poteva coinvolgere idee ipocondriache riguardo malattie quali la sifilide; oggi, invece, nel delirio di Cotard si fa spesso riferimento all'AIDS per spiegare il proprio stato fisico (Cohen & Consoli, 2006).

Alla base del delirio di Cotard, secondo Ramachandran e Blakeslee, (1998) vi è un sistema nervoso autonomo gravemente ipofunzionante, che non è in grado di manifestare risposte significative agli stimoli. Questa compromissione rappresenterebbe il primo fattore della Teoria dei due fattori, che porta alla creazione dell'ipotesi delirante secondo cui se l'individuo non percepisce alcuno stimolo significa che questo non esiste. Successivamente tale teoria delirante viene mantenuta a causa del secondo fattore, che porta a considerare l'inferenza abduttiva che costituisce il delirio, ovvero il non esistere, come l'unica spiegazione possibile per l'alterazione percettiva vissuta (Coltheart et al., 2011).

La compromissione nel funzionamento del sistema nervoso autonomo sembrerebbe essere dovuta ad una lesione nelle aree temporo-parietali dell'emisfero destro, accompagnata da atrofia bilaterale nel lobo frontale (Young et al., 1992).

Un aspetto importante del delirio di Cotard, che lo mette in contrapposizione con il delirio di Capgras è che in entrambi troviamo un *bias* di attribuzione, ma in senso opposto. Infatti, nel delirio di Capgras gli stati interni negativi portano a un *bias* di esternalizzazione, in cui il paziente proietta la propria sofferenza sugli altri, mentre nel delirio di Cotard gli eventi negativi vengono internalizzati, facendo ricadere le colpe sulla propria persona (Langdon & Coltheart, 2000).

2.3.4. Delirio di misidentificazione allo specchio

Il **delirio di misidentificazione allo specchio** prevede un'anomalia nella percezione di sé riflessa: l'individuo, infatti, non riconosce la propria immagine, sostiene di non essere lui quello riflesso, ma che si tratti di un estraneo che ha assunto le sue sembianze. Si tratta di un delirio che si presenta spesso in quadri patologici di demenza, e sembrerebbe essere legato a due principali compromissioni (Coltheart, 2011).

La prima è definita "agnosia speculare" e si tratta di un'incapacità a comprendere il funzionamento degli specchi. Il paziente li descrive come buchi o finestre e la persona riflessa come qualcuno al di là del vetro.

La seconda compromissione riguarda invece l'elaborazione dei volti. Nel momento in cui il paziente vede il suo volto riflesso allo specchio non lo riconosce, poiché la rappresentazione mentale di questo è distorta e non congrua alla realtà: ciò lo porta dunque a sostenere che l'immagine riflessa appartenga a qualcun altro (Breen et al., 2001).

Di fatto però, riprendendo la Teoria dei due fattori, nessuna di queste due compromissioni è sufficiente a spiegare il delirio, in quanto sono documentati casi di pazienti con questi *deficit* che non sviluppano un pensiero delirante. Si ipotizza dunque che anche nel delirio di misidentificazione allo specchio sia presente, oltre alle anomalie relative al primo fattore, anche una compromissione nel sistema di valutazione delle ipotesi (Coltheart, 2011).

Si tratta di un disturbo presente nel 2-10% dei pazienti affetti da disturbo di Alzheimer, ma è stato riscontrato anche in pazienti affetti da schizofrenia o da ictus ischemico nel lobo frontale destro (Connors et al., 2012).

2.3.5. Delirio di controllo alieno

L'individuo con **delirio di controllo alieno** sostiene che una forza esterna, come un'altra persona, un'entità aliena o religiosa (ad esempio Dio), determinate potenze governative o un dispositivo elettronico (come un computer o un satellite) controllino alcuni dei suoi movimenti (Pacherie et al., 2006).

I pazienti con delirio di controllo alieno descrivono le loro azioni come esperienze spersonalizzate o disincarnate, in quanto non sentono di avere un controllo sui loro movimenti, ma di essere delle marionette mosse da altri (Langdon & Coltheart, 2000).

Tale convinzione delirante si basa sulla presenza di quattro principali fattori: 1) passività: il paziente con delirio di controllo alieno si descrive in una condizione di passività di fronte ai suoi movimenti; 2) esteriorità: i movimenti non vengono percepiti semplicemente come involontari, ma come controllati da una forza esterna; 3) *agency*: la forza esterna è descritta come un agente, che causa volontariamente l'azione nell'individuo delirante; 4) particolarità: la forza esterna è specifica (Dio, la CIA, ...; Pacherie et al., 2006).

Generalmente l'azione volontaria prevede il coordinamento di due processi: un comando motorio fondamentale a generare il movimento, e l'analisi e la registrazione di questo movimento nei sistemi centrali. Nel caso del delirio di controllo alieno si ipotizza una compromissione del secondo processo, che determina una mancata registrazione del movimento. Questa anomalia porta l'individuo con delirio a vedere e sentire il suo corpo muoversi, ma a non percepire una volontarietà rispetto a tale movimento, elaborando dunque l'ipotesi delirante che sia qualcun altro a controllare la sua azione. Vi è dunque una sospensione nell'automonitoraggio del movimento (Langdon & Coltheart, 2000).

Lo studio di Blakemore e colleghi (2003) ha messo in luce come il medesimo movimento attiva aree della corteccia motoria, parietale e del cervelletto differenti in base al fatto che sia volontario o percepito come passivo. Nei pazienti deliranti è stato possibile osservare questa differenza: movimenti del tutto volontari attivano a livello celebrale aree riferite alla passività motoria (**Figura 4**).

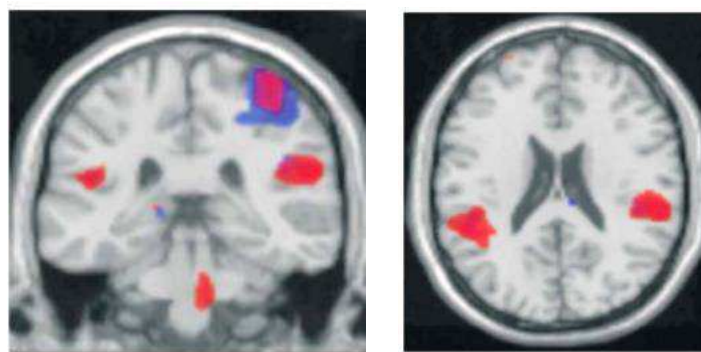


Figura 4. Le immagini rappresentano l'attivazione delle aree del movimento volontario (blu) e le aree attivate dai movimenti volontari dei pazienti deliranti (rosso), che percepiscono i loro movimenti come controllati da altri, dunque passivi. In entrambe le condizioni vi è l'attivazione della corteccia motoria, ma nella condizione del movimento volontario delirante si attivano anche la corteccia opercolare parietale e il cervelletto: aree generalmente legate ai movimenti involontari (Fonte: Blakemore et al., 2003).

A questo tipo di delirio è associato anche uno stile attributivo esternalizzante per gli eventi negativi. Le persone con delirio di controllo alieno tendono infatti a far ricadere sull'esterno la colpa di azioni, pensieri o stati interni negativi: l'ipotesi delirante si basa di fatto su una deresponsabilizzazione per i propri agiti (Langdon & Coltheart, 2000).

2.3.6. Somatoparafrenia

La *somatoparafrenia* si manifesta in individui che hanno un arto, generalmente di sinistra, paralizzato e sviluppano l'ipotesi che quell'arto non gli appartenga, ma sia di qualcun altro (Coltheart, 2010).

Si può individuare una *somatoparafrenia semplice*, in cui l'ipotesi delirante può essere rigettata dall'individuo grazie all'intervento di una persona esterna che fornisce delle sufficienti contro-prove del delirio, e una *somatoparafrenia delirante*, in cui la persona rimane ostinatamente fedele al suo pensiero nonostante vi siano prove che confermano il contrario. La somatoparafrenia delirante è sostanzialmente caratterizzata da un sentimento di estraneità nei confronti delle proprie parti del corpo compromesse, che vengono attribuite a qualcun altro e percepite in maniera delirante (Vallar & Ronchi, 2009).

La maggior parte dei pazienti con somatoparafrenia, ad esami neurologici, mostra anche menomazioni dal punto di vista sensomotorio: vi possono essere infatti delle compromissioni a una specifica modalità sensoriale che vanno inevitabilmente ad accentuare il delirio (Vallar & Ronchi, 2009).

È stato osservato come il delirio legato alla somatoparafrenia possa ricollegarsi anche ad oggetti indossati sull'arto protagonista del delirio. Molto spesso i pazienti sostengono infatti che la persona proprietaria dell'arto abbia rubato loro oggetti o gioielli, o non riconoscono come propri quelli indossati sull'arto deficitario (Aglioti et al., 1996).

Riprendendo la Teoria dei due fattori, il primo fattore qui è rappresentato dalle lesioni a carico dell'emisfero cerebrale destro, che hanno portato alla paralisi dell'arto sinistro, da cui si forma l'ipotesi delirante che l'arto appartenga a qualcun altro. Successivamente interviene, anche qui, la menomazione a carico delle regioni che controllano i processi decisionali, ovvero il secondo fattore, che portano a non rigettare la tesi delirante, ma anzi a considerarla indubbiamente vera (Coltheart, 2010).

CAPITOLO 3 – LE PSICOPATOLOGIE CORRELATE AL DELIRIO

3.1. Il delirio nei disturbi dello spettro della schizofrenia

Tra le psicopatologie correlate al delirio troviamo innanzitutto i disturbi appartenenti allo spettro della schizofrenia, in cui la presenza di deliri determina un criterio necessario ai fini diagnostici. Tra queste patologie, il disturbo delirante rappresenta la massima espressione del disagio associato alla presenza di pensieri deliranti, in quanto la natura e complessità del delirio descritto dal paziente sono il nucleo centrale del disturbo. Anche nel disturbo schizofrenico il delirio rappresenta uno dei sintomi principali, ma in questo caso è accompagnato anche da altre problematiche (Butler & Braff, 1991).

3.1.1. *Il delirio nel disturbo delirante*

Per diagnosticare un disturbo delirante è necessario innanzitutto siano presenti uno o più deliri per la durata di un mese o più. È poi fondamentale che non sia soddisfatto il primo criterio della schizofrenia: ovvero assieme ai deliri non devono presentarsi altri sintomi, quali allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento disorganizzato o catatonico, o sintomi negativi. Inoltre, la compromissione nel funzionamento dell'individuo non deve essere così marcata, ma limitata all'ambito del delirio; anche il comportamento della persona non deve essere chiaramente bizzarro o stravagante. Il DSM-5 prevede anche che sia specificato il tipo di delirio caratterizzante il disturbo, individuandolo tra i temi principali: 1) delirio erotomanico, che si articola attorno all'idea delirante che un individuo – persone famose, non solo conoscenti – sia intensamente innamorato del paziente; 2) delirio di grandezza, in cui il paziente è totalmente convinto di avere qualche tipo di dote straordinaria o di aver fatto qualcosa di grandioso; 3) delirio di gelosia, che si basa invece sull'idea che il proprio *partner* sia infedele; 4) delirio di persecuzione, in cui la persona è convinta di essere parte di un complotto, di una cospirazione; 5) delirio di tipo somatico, in cui il pensiero delirante riguarda determinate funzioni o sensazioni corporee; 6) delirio misto, in cui non emerge significativamente alcun tema delirante; 7) delirio senza specificazione, ovvero quando la tematica centrale del delirio non può essere determinata, oppure non appartiene alle categorie appena descritte. Si tratta di un disturbo che riguarda circa lo 0.2% della popolazione, in particolare nelle fasce d'età più mature, e nella maggior parte dei casi evolve in un disturbo schizofrenico (APA, 2013).

Generalmente i deliri caratterizzanti il disturbo delirante non hanno la componente di bizzarria tipica di quelli che contraddistinguono il disturbo schizofrenico. Si tratta, infatti, di teorie insolite, che però si riferiscono a scenari di vita che potrebbero realmente verificarsi: l'aspetto delirante emerge dunque nella persistenza con cui tali ipotesi vengono sostenute, anche senza prove a sostegno di queste, in maniera indiscutibile e inflessibile. Il paziente delirante non pone attenzione alle prove contrarie al suo pensiero, ma anzi tende a reinterpretare i fatti per renderli coerenti con il proprio delirio (Manschreck, 2000).

I pazienti con disturbo delirante possono essere in grado di riferire il fatto che gli altri considerano i propri pensieri come irrazionali, ma non si tratta di una consapevolezza di malattia, in quanto non condividono tale pensiero, ma continuano a sostenere le proprie idee. Infatti, si tratta di persone con un buon funzionamento in generale, che diviene tuttavia estremamente deficitario nel momento in cui si valuta l'ambito a cui si riferisce il delirio, o nel caso in cui vengano messe in discussione le ipotesi sostenute (APA, 2013). Il fatto che la compromissione del funzionamento sia così limitata ad un unico ambito, quello appunto del delirio, è una caratteristica tipica di questo disturbo: permette infatti alla persona di mantenere uno stile di vita e un comportamento apparentemente sano, se non viene indagato l'aspetto delirante (Manschreck, 2000).

È importante inoltre sottolineare come all'interno di questo disturbo non siano presenti né sintomi depressivi, né maniacali, anzi è fondamentale escludere la presenza di questi sintomi a fini diagnostici (Winokur, 1977).

Studi genetici hanno avanzato l'ipotesi che vi sia un'ereditarietà familiare del disturbo delirante, osservando come potrebbe essere coinvolto uno specifico recettore della dopamina D4 nella suscettibilità allo sviluppo di pensieri deliranti. È stata inoltre avanzata l'ipotesi che l'insorgenza del disturbo sia determinata da un evento scatenante o un'esperienza anomala, che oltre a costituire la tematica delirante, causa nell'individuo una sofferenza tale da determinare la comparsa del disturbo (Manschreck, 2000).

Indagando gli aspetti di personalità, è emerso come un disturbo paranoico di personalità o un disturbo evitante di personalità possano essere fattori predisponenti alla comparsa dei deliri; inoltre, la personalità premorbosa è tipicamente estroversa, dominante e ipersensibile. Vi possono essere anche aspetti di ostilità, rabbia e impulsività, soprattutto in risposta a chi mette in discussione il pensiero delirante dell'individuo, ma questo tipo

di atteggiamento potrebbe essere anche conseguenza del delirio stesso, è fondamentale per questo valutare anche il rischio suicidario e la possibilità di agiti violenti (Manschreck, 2000).

3.1.2. *Il delirio nella schizofrenia*

I sintomi caratteristici della schizofrenia determinano nel paziente una serie di disfunzioni dal punto di vista cognitivo, comportamentale ed emotivo. Il primo criterio diagnostico fondamentale è la presenza, per almeno un mese, di almeno due dei seguenti sintomi: 1) deliri, 2) allucinazioni, 3) eloquio disorganizzato, 4) comportamento disorganizzato o catatonico, 5) sintomi negativi. Inoltre, questi sintomi devono compromettere significativamente una delle principali aree di funzionamento individuale, quali lavoro, relazioni o cura di sé, e tale compromissione, o segni del disturbo, devono persistere per almeno sei mesi. Infine, per poter fare una diagnosi differenziale accurata è fondamentale valutare la presenza di sintomi depressivi o maniacali, o disturbi cognitivi (APA, 2013). Oltre a questi, che sono i criteri diagnostici principali per riconoscere il disturbo, i pazienti schizofrenici presentano anche una serie di caratteristiche comportamentali e cognitive tipiche: mostrano un'affettività inadeguata e altalenante, presentano squilibri nel sonno e nella condotta alimentare, possono verificarsi episodi di derealizzazione e depersonalizzazione, e sono estremamente comuni i *deficit* cognitivi (APA, 2013).

I deliri che caratterizzano la schizofrenia sono tipicamente bizzarri, ovvero sono poco plausibili in quanto non derivano da esperienze di vita comuni. Inoltre, rappresentano una scoperta per l'individuo, una rivelazione sul mondo che permette di avere una nuova consapevolezza sulla realtà (Stanghellini & Raballo, 2015).

Tra i deliri caratteristici della schizofrenia troviamo quelli di riferimento, di persecuzione o la convinzione che il proprio pensiero o le proprie azioni siano controllate da altri. Anche i protagonisti e gli scenari dei deliri sono particolarmente bizzarri: troviamo infatti spesso coinvolti grandi organi istituzionali, come ad esempio *FBI* o *CIA*, oppure forze extraterrestri, e le teorie descritte dal paziente sono il più delle volte al limite dell'impossibile (Gold & Hohwy, 2000). I deliri nella schizofrenia sono spesso associati a dei *deficit* di elaborazione delle informazioni e a modalità di pensiero di tipo perseverante, che portano a filtrare ed interpretare gli stimoli sensoriali in maniera distorta (Butler & Braff, 1991).

3.2. Il delirio come sintomo secondario nelle psicopatologie

Il delirio non è solo un sintomo dei disturbi dello spettro della schizofrenia, ma può manifestarsi anche in altre psicopatologie. La sostanziale differenza sta però nel fatto che, in questo caso, non costituisce un criterio necessario ai fini della diagnosi, ma piuttosto una specifica, in quanto porta ad attribuire al disturbo delle caratteristiche psicotiche (APA,2013).

I deliri come sintomi secondari ad un altro disturbo hanno caratteristiche ben diverse da quelli tipici dello spettro della schizofrenia. Si tratta, infatti, di un pensiero delirante più verosimile e strettamente legato alle tematiche del disturbo primario; inoltre, si parla di deliri congruenti al tono dell'umore, in quanto rispecchiano l'emotività del paziente estremizzando stati depressivi o maniacali (Butler & Braff, 1991).

I deliri, oltre a caratterizzare frequentemente i disturbi dell'umore, sono spesso presenti anche nel disturbo ossessivo compulsivo (DOC), in cui si manifestano come espressione estrema delle tematiche ossessive (Insel & Akiskal, 1986).

Nei disturbi da abuso di sostanze i deliri, invece, sono indotti dall'intossicazione o dall'astinenza dalla sostanza assunta e, nel caso del *delirium tremens* nell'alcolismo, costituiscono un sintomo patognomico di tale disturbo organico correlato (Perälä et al., 2010).

3.2.1. *Il delirio nel disturbo depressivo*

È stato stimato che la depressione con caratteristiche psicotiche è riscontrabile in un 16-54% delle persone che soffrono di depressione maggiore (Rothschild et al., 1999).

Il delirio, come sintomo nel disturbo depressivo maggiore, è ben diverso dal delirio presente nel disturbo schizofrenico (Stanghellini & Raballo, 2015). Innanzitutto, troviamo una differenziazione dal punto di vista affettivo: i deliri depressivi sono infatti congruenti con l'umore depresso, al contrario dei deliri schizofrenici che sono incongruenti o irrilevanti per l'umore (Winokur et al. 1985c). Un'altra importante differenza tra queste due forme di delirio sta nel fatto che il delirio depressivo rappresenta una conferma di un'idea che era già presente nella mente del paziente, e che diviene più pervasiva ed estrema, ma che di fatto non è una rivelazione, come nel delirio schizofrenico (Stanghellini & Raballo, 2015).

I deliri depressivi si differenziano anche per il contenuto del pensiero delirante. I deliri depressivi, infatti, spesso riguardano il declino dell'individuo sia da un punto di vista fisico, con deliri somatici e di malattia, sia da un punto di vista identitario, finanziario o sociale, con deliri di colpa, di rovina, di punizione o persecuzione (Antrobus & Bortolotti, 2016).

La depressione è caratterizzata spesso anche da pensieri deliranti definiti nichilistici, centrati sulla convinzione della non esistenza della propria persona o addirittura del mondo intero. Tuttavia, tale convinzione è spesso espressa in forma meno pronunciata, ovvero come un'esperienza di spersonalizzazione e derealizzazione (Kuhs, 1991).

Miller e Chabrier (1988) hanno messo in luce anche come il contenuto dei deliri depressivi influisca maggiormente sui tentativi di suicidio. Infatti, sentimenti di colpa, di punizione o persecuzione possono essere legati a complessi stati d'ansia, che determinano una maggiore probabilità di suicidio. Nelle depressioni deliranti è stato, di fatto, registrato un tasso di suicidi più alto rispetto al disturbo depressivo senza caratteristiche psicotiche (Roose et al., 1983).

3.2.2. *Il delirio nel disturbo bipolare*

In uno studio del 2019 di van Bergen e colleghi, su 1342 pazienti con disturbo bipolare di tipo I, 990 pazienti presentavano sintomi psicotici. Si trattava di pazienti più giovani, in cui il disturbo era insorto prima e le cui fasi maniacali erano associate a un maggior numero di ricoveri ospedalieri. Questi pazienti presentavano principalmente deliri di grandiosità, deliri di riferimento e deliri persecutori; erano inoltre presenti, con una percentuale inferiore, deliri somatici, di colpa, di gelosia ed erotici. Il pensiero delirante era accompagnato, nella maggior parte dei casi, anche da allucinazioni uditive o visive.

Il delirio di grandiosità, tipico della fase maniacale, si basa sull'idea di avere un potere, un'identità, o una conoscenza straordinaria (APA, 2000). Si tratta di un tipo di delirio che è accompagnato da uno stato d'ansia minore, rispetto ad esempio all'angoscia che caratterizza i deliri di persecuzione, e troviamo anche una riduzione degli stati affettivi negativi. Si tratta, però, di un delirio che porta l'individuo all'azione, spinto da questa idea grandiosa di sé, mettendo in atto spesso comportamenti rischiosi e impulsivi (Knowles et al., 2011).

È stato inoltre osservato come nel disturbo bipolare sia possibile individuare pensieri deliranti congruenti o incongruenti con l'umore. Di fatto, nel momento in cui il delirio è

incongruente con l'umore vi è un funzionamento generale più deficitario, con maggiori difficoltà a livello sociale e un decorso della malattia più grave (Keck et al., 2003).

Nel 1997, Cannon e colleghi hanno teorizzato che il disturbo bipolare con sintomi psicotici sia maggiormente associato ad una disfunzione neurologica che, oltre a predisporre l'individuo alla comparsa di sintomi psicotici, influenza anche il suo funzionamento cognitivo e sociale.

Il disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche è più resistente al trattamento, non risponde infatti alla monoterapia con il litio, ma necessita dell'aggiunta di un antipsicotico al trattamento con stabilizzatori dell'umore (Kafantaris et al., 1998; 2001).

Nel 2017, Ekman e colleghi hanno confrontato il volume della materia grigia cerebrale (GMV) in pazienti con disturbo bipolare con o senza deliri. Dallo studio è emerso che pazienti con disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche presentavano una riduzione di GMV a livello del giro fusiforme sinistro, della corteccia prefrontale destra e della corteccia dorso-laterale prefrontale destra (DLPFC). Le funzioni principali della corteccia prefrontale riguardano la supervisione del comportamento, l'integrazione degli *input* e l'organizzazione delle informazioni sensoriali ed emotive (Miller & Cohen, 2001). Pertanto, l'atrofia di questa struttura cerebrale va a compromettere l'esecuzione di questo tipo di compiti, determinando così la comparsa e accettazione di teorie deliranti. Inoltre, anomalie a carico della DLPFC sono propriamente associate alla comparsa di pensieri deliranti, come descritto dalla Teoria dei due fattori. Per quanto riguarda, invece, il giro fusiforme sinistro, si tratta d un'area che ha, tipicamente, un volume ridotto nella schizofrenia, influenzando sulla comparsa dei sintomi positivi (Song et al., 2015).

3.2.3. *Il delirio nel disturbo ossessivo compulsivo*

Il DSM-III-R (APA, 1987) ha proposto una prima, fondamentale, distinzione tra ossessioni, idee sopravvalutate (*overvaluted ideas*, OVI) e deliri. Le ossessioni vengono descritte come dei pensieri ricorrenti e persistenti, che la persona percepisce come invadenti e insensati, cercando così di sopprimerli o ignorarli mettendo in atto determinanti comportamenti. La OVI è invece un'idea irragionevole che viene sostenuta con convinzione dall'individuo. La sostanziale differenza tra OVI e delirio sta nella determinazione con cui viene sostenuta una determinata idea: nel delirio, infatti, la credenza è supportata nonostante le prove contrarie, mentre la OVI può essere messa in discussione dall'individuo in seguito ad un approfondito confronto. Ciò che invece

differenzia le ossessioni da deliri e OVI è il grado di consapevolezza dell'assurdità del pensiero: i pensieri ossessivi sono, infatti, riconosciuti dalla persona come irrazionali e illogici, ed emerge quindi la necessità di sopprimerli; al contrario, questo non accade per deliri e OVI (Kozak & Foa, 1994).

Nel 1993, Eisen e Rasmussen hanno analizzato la presenza di pensieri deliranti in 475 pazienti con DOC, osservando come il 14% di loro presentasse caratteristiche psicotiche, come la perdita di consapevolezza sulle proprie ossessioni e lo sviluppo di pensieri deliranti. Nel 1986, invece Insel e Akiskal hanno osservato come si sviluppino i deliri all'interno di un disturbo ossessivo-compulsivo: associando la comparsa del pensiero delirante ad una sostanziale perdita di *insight*, di consapevolezza nei confronti della propria malattia e dell'irrazionalità del proprio pensiero. Tale ipotesi è stata sostenuta anche da Ballerini e Stanghellini (1989) che hanno avanzato l'idea che le ossessioni e i deliri si posizionino lungo un *continuum* psicopatologico, in cui il delirio rappresenta una forma più grave di ossessione. Ma, in contrasto a tale teoria, è stato osservato come i pensieri deliranti possono svilupparsi a partire da un'ossessione, della quale l'individuo non riconosce più l'irrazionalità, ma possono anche avere delle tematiche differenti, e dunque svilupparsi in parallelo (Kozak & Foa, 1994).

Nello studio di Fear e colleghi, del 2000, in cui sono stati valutati 105 pazienti, o con DOC o con disturbo delirante o con DOC con pensieri deliranti o appartenenti al gruppo di controllo è emerso come, nel caso del disturbo ossessivo con sintomi deliranti, i pazienti presentassero maggiori sintomi depressivi, pensieri bizzarri e atteggiamenti più disfunzionali, rispetto ai pazienti con solo DOC o solo disturbo delirante. Inoltre, da tale studio è emerso come la maggior parte dei pazienti con DOC e deliri presentasse deliri di tipo somatico, mentre il 30% presentava deliri persecutori. Un'altra sostanziale suddivisione riguardava la presenza di deliri e ossessioni mono o multi-tematici: nel gruppo di pazienti con DOC e deliri, il 56% presentava pensieri monotematici, mentre il 44% multi-tematici.

Nel 1986, Insel & Akiskal, hanno illustrato quelle che sono le più comuni evoluzioni da pensieri ossessivi a pensieri deliranti. Troviamo il caso dei deliri somatici, che si sviluppano a partire da ossessioni di contaminazione, che si trasformano poi nella teoria delirante di soffrire di gravi malattie o di aver contaminato o essere stati contaminati da altri. Oppure troviamo i deliri paranoici e di persecuzione, che nascono da ossessioni di

controllo e che possono portare la persona a sviluppare pensieri deliranti sulla propria colpevolezza di aver commesso un reato o di essere vittima di un determinato complotto. È stata osservata anche una forte correlazione tra il DOC con aspetti deliranti e la presenza nei pazienti di un disturbo di personalità schizotipico (Bear & Jenike, 1990) e disturbi cognitivi del pensiero e della percezione (Pelizza & Pupo, 2015). Dunque, la presenza di una sintomatologia delirante è tipica di un DOC molto più complesso e grave, con uno sviluppo del disturbo più precoce, una minor risposta trattamentale e, generalmente, un decorso cronico (Alonso et al., 2008).

3.2.4. *Il delirio nell'alcolismo*

I sintomi psicotici possono manifestarsi in diverse condizioni cliniche legate al consumo di alcol, come, ad esempio, nel corso dell'intossicazione alcolica oppure nel corso della disintossicazione dall'alcol, in associazione con i sintomi astinenziali. Nel caso dei sintomi psicotici indotti dall'abuso di alcol, le manifestazioni allucinatorie e deliranti devono essere maggiori e più intrusive rispetto a quelle che normalmente caratterizzano la fase di intossicazione o astinenza alcolica (Perälä et al., 2010).

Sebbene nel disturbo da abuso di alcol siano presenti deliri e allucinazioni simili a quelli del disturbo schizofrenico, non troviamo la disorganizzazione concettuale e i sintomi negativi tipici di quest'ultimo. Spesso però, nell'alcolismo, i sintomi psicotici sono accompagnati da stati ansiosi o depressivi (Jordaan & Emsley, 2014).

Una forma di delirio tipica del disturbo da abuso di alcol è il delirio di gelosia o sindrome di Otello (Soyka et al., 1991). È stato studiato per la prima volta nel 1891 da Kraft-Ebing, che lo considerò un sintomo patognomico di questo disturbo, sebbene successivamente fu identificato anche all'interno di altre diagnosi. Dallo studio di Soyka e colleghi del 1991, in cui è stata osservata la distribuzione del delirio di gelosia in 8134 pazienti psichiatrici, è emerso che esso caratterizzava il 5.6% dei casi di disturbo da abuso di alcol con caratteristiche psicotiche. Il delirio di gelosia è complesso da diagnosticare, in quanto il coniuge potrebbe essere davvero infedele, e dunque non ritroviamo l'irrazionalità o bizzarra che caratterizza la maggior parte dei pensieri deliranti. Il delirio di gelosia porta l'individuo a sostenere l'infedeltà del partner senza avere alcuna prova in merito, e la persona coinvolta nel tradimento può essere sia inventata, che un conoscente della coppia (Soyka et al., 1991).

I deliri di gelosia si presentano soprattutto negli uomini più anziani e hanno un decorso cronico, peggiorando con l'aumento dell'intossicazione alcolica; tuttavia, nel momento in cui l'abuso di alcol è sotto controllo, anche i pensieri deliranti diminuiscono (Musalek et al., 1989).

Il delirio di gelosia è spesso associato ad insicurezza, problemi relazionali o difficoltà dal punto di vista sessuale; e lo stesso alcolismo è uno dei fattori che può determinare appunto questi disturbi sessuali, come ad esempio impotenza o ipogonadismo (Fahrner, 1987).

3.2.4.1. *Delirium tremens*

Il *delirium tremens* è definito come una forma di delirio associata all'astinenza alcolica nel corso di un disturbo da abuso di alcol. Si manifesta circa nel 5% dei pazienti ricoverati, ed insorge solitamente dopo 2-4 giorni dalla cessazione dell'assunzione alcolica (Greenberg & Lee, 2001). Nel 1970, McNichol ha illustrato i criteri diagnostici necessari per individuare la presenza del *delirium tremens*. Innanzitutto, è fondamentale la presenza di deliri o allucinazioni, successivamente viene valutata la presenza di almeno due dei seguenti sintomi: confusione e disorientamento, tremore, aumento dell'attività psicomotoria, evidenti disturbi autonomici. Tale sindrome sembra essere associata ad un aumento del flusso sanguigno a livello cerebrale, che determina un'eccitazione del sistema nervoso centrale (Hemmingsen et al., 1988).

Un'altra spiegazione che è stata avanzata per descrivere l'insorgenza di questo disturbo è che sia dovuto ad uno squilibrio nei livelli degli elettroliti e dell'idratazione corporea. L'alcol, infatti, inizialmente sopprime la produzione dell'ormone antidiuretico, determinando un eccessivo rilascio di liquidi e innescando un processo di disidratazione. Successivamente, invece, con l'eccessiva ingestione alcolica avviene un fenomeno contrario, che determina un accumulo di elettroliti e acqua, che vengono smaltiti nell'arco di vari giorni nel momento in cui si sospende l'assunzione alcolica. Inoltre, negli individui affetti da *delirium tremens* sono stati osservati anche bassi livelli di sodio, magnesio e potassio (Griffin et al., 1993).

Si tratta di un disturbo generalmente di breve durata, che sfocia in un sonno profondo e che viene trattato con i tipici farmaci utilizzati per l'astinenza alcolica, come ad esempio le benzodiazepine (Greenberg & Lee, 2001).

Nel *delirium tremens* troviamo un tipico pensiero delirante, accompagnato anche da un'allucinazione visiva molto intensa: la microzoopsia. Consiste nel pensiero delirante di essere infestati da parassiti o insetti, e dalla visione di questi animali attorno all'individuo o sul corpo di questo. Altri deliri o allucinazioni tipiche di questo disturbo sono di natura persecutoria o paranoica (Greenberg & Lee, 2001).

Nei casi più gravi il *delirium tremens* può essere associato anche ad attacchi epilettici e, se non trattato adeguatamente, può portare alla morte. Il tasso di mortalità associato a questo disturbo varia tra l'1% e il 4% dei casi (Schuckit, 2014).

CAPITOLO 4 – TRATTAMENTI PER IL DELIRIO

4.1. Trattamento farmacologico

Dall'inizio degli anni '60 è stato ripetutamente dimostrato che gli antipsicotici sono dei farmaci efficaci nel trattamento del delirio (Miller et al., 2006). Tuttavia, una buona parte dei pazienti con pensieri deliranti, circa un 35-50% dei pazienti con schizofrenia, presenta deliri resistenti alla farmacoterapia (Barnes et al., 2003). Questa, infatti, non va a modificare i processi cognitivi che determinano la comparsa dei deliri, ma agisce solamente sul sintomo delirante, mantenendo dunque intatti i meccanismi di pensiero che possono costituire una vulnerabilità futura per eventuali ricadute (Mizrahi et al., 2005).

Nel trattamento farmacologico del delirio è di fondamentale importanza innanzitutto considerare la diagnosi del paziente, valutando se il delirio sia il disturbo principale, e dunque sia necessaria una terapia farmacologica per il disturbo delirante, o se il delirio sia un sintomo secondario ad un altro disturbo, e se dunque la terapia debba essere indirizzata al trattamento della diagnosi primaria, valutando successivamente se tale terapia determini anche una risoluzione degli episodi deliranti (Jalali Roudsari et al., 2015).

4.1.1. *Antipsicotici di prima e seconda generazione*

Nel caso di un disturbo delirante, il trattamento di prima linea prevede la somministrazione di farmaci antipsicotici.

Inizialmente venivano utilizzati gli antipsicotici di prima generazione (FGA), successivamente però con l'introduzione degli antipsicotici atipici o di seconda generazione (SGA), gli FGA sono stati quasi completamente sostituiti dagli SGA (Jalali Roudsari et al., 2015). I farmaci FGA agiscono bloccando specificatamente i recettori dopaminergici D2: questo meccanismo determina però anche la comparsa di determinati effetti collaterali neurologici, come i sintomi extrapiramidali, o disturbi motori involontari, come la discinesia tardiva. Al contrario, gli SGA hanno un'affinità relativamente bassa per il recettore D2 della dopamina, mostrando piuttosto una maggiore affinità per i recettori 5-HT della serotonina. I recettori 5-HT sono infatti noti per inibire il rilascio di dopamina nel sistema nigrostriatale, ma bloccandoli, gli SGA, innalzano selettivamente il rilascio di dopamina nello striato, mitigando gli effetti collaterali

neurologici (Solmi et al., 2017). Tuttavia, bisogna considerare che anche gli SGA hanno importanti effetti collaterali, soprattutto a livello metabolico, quali, ad esempio, l'aumento di peso, il rischio di diabete (McEvoy et al., 2007) o, a livello cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT (Chung & Chua, 2011).

Nonostante l'interesse per l'utilizzo degli SGA nel trattamento del delirio, un farmaco di prima scelta è stato, per molto tempo, il Pimozide. Si tratta di un antipsicotico appartenente alla categoria delle difenilbutilpiperidine che agisce bloccando significativamente i recettori D2 della dopamina. Il Pimozide risulta essere particolarmente efficace nel trattamento di deliri somatici o ipocondriaci, e i suoi effetti sui sintomi sono visibili già dopo pochi giorni, con un miglioramento che si mantiene per lungo tempo (Hartman & Cashman, 1983). Un effetto particolare del Pimozide riguarda il trattamento dei deliri parassitari: infatti, il suo effetto di antagonismo per gli oppiacei determina una diminuzione della sensazione di prurito legata a questi deliri (Muñoz-Negro & Cervilla, 2016). Di fatto però, attualmente, il Pimozide non è più considerato un farmaco di prima linea, in quanto ha pericolosi effetti cardiovascolari dovuti ad un consistente prolungamento dell'intervallo QT, e poiché anche gli studi che documentano una reale efficacia nel trattamento del delirio sono pochi e limitati a un numero ridotto di casi clinici (Mothi & Sampson, 2013).

Nella metanalisi di Jalali Roudsari e colleghi, del 2015, troviamo un'importante revisione dei principali farmaci somministrati in diversi casi di disturbo delirante, per il trattamento di deliri di diverso tipo. In 17 dei 25 casi analizzati la terapia somministrata prevedeva l'assunzione di SGA, e il Risperidone era l'antipsicotico di prima scelta, seguito da Olanzepina e Quetiapina. Di fatto, questa terapia ha dimostrato un significativo miglioramento della sintomatologia, con un decisivo recupero nel 64.4% dei casi e un parziale miglioramento nel 28.8%.

Inoltre, è importante considerare il fatto che gli SGA sono anche meglio tollerati dai pazienti rispetto agli FGA, aumentando così le possibilità di aderenza alla terapia e l'efficacia complessiva del trattamento (Muñoz-Negro & Cervilla, 2016).

4.1.2. Antidepressivi

Gli studi in merito all'utilizzo degli antidepressivi nel trattamento del delirio sono molto limitati e riguardano principalmente la somministrazione di antidepressivi triciclici

(TCA), *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) e *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs). Nonostante questo, la risposta al trattamento con antidepressivi è di particolare interesse, in quanto è stato osservato un miglioramento dei sintomi nel 50% dei casi analizzati (Muñoz-Negro & Cervilla, 2016). Tale effetto sembrerebbe essere dovuto ad una potenziale disfunzione serotoninergica alla base del disturbo delirante (King, 1990).

Anche gli antidepressivi hanno considerevoli effetti collaterali, come gli antipsicotici, quali ad esempio disturbi gastrointestinali, disfunzioni sessuali, modificazioni del peso corporeo, insonnia o irrequietezza. Si tratta comunque di effetti collaterali meno gravi e invalidanti rispetto a quelli associati agli antipsicotici, anche se la possibile interazione con altri farmaci può essere pericolosa, influenzando anche in questo caso l'intervallo QT (Jalali Roudsari et al., 2015).

L'utilizzo di antidepressivi nel trattamento del delirio è giustificato anche dal fatto che molto spesso il disturbo delirante si presenta in comorbidità con stati depressivi o ansiosi. In questi casi è spesso complesso determinare quale sia la diagnosi primaria, ovvero se si tratti di un disturbo dell'umore con caratteristiche psicotiche o se si tratti di un disturbo delirante con stati depressivi: per tale motivo, una terapia farmacologica che combina antidepressivi e antipsicotici risulta essere la più efficace (González-Rodríguez et al., 2013).

L'efficacia degli antidepressivi, in particolare degli inibitori della ricaptazione della serotonina, è documentata anche in un importante studio condotto da Kaneko e colleghi nel 2007. In questa ricerca è stato analizzato come l'aumento di serotonina a livello cerebrale sia utile a prevenire la comparsa di ulteriori episodi deliranti sia nella schizofrenia sia nelle psicosi dovute all'assunzione di sostanze. Nonostante i risultati di questo studio mettano in luce nuovi aspetti nel trattamento del delirio, si tratta di una ricerca condotta sugli animali, i cui dati dunque sono limitati e non sono direttamente generalizzabili alla condizione umana (Kaneko et al., 2007).

4.2. Proposte psicoteraputiche

La psicoterapia, nel trattamento del delirio, non è considerata un intervento di prima linea, ma si tratta comunque di uno strumento terapeutico fondamentale, soprattutto nel caso in cui i pazienti non rispondano al trattamento farmacologico. Inoltre, svolge un ruolo

fondamentale anche la valutazione diagnostica per la psicoterapia, poiché permette di acquisire maggiori informazioni sul delirio, quali ad esempio la sua carica affettiva, il grado di fissazione dell'idea delirante, gli aspetti della vita del paziente a cui è legato o i processi cognitivi disfunzionali da cui si sviluppa (Mundt, 1996).

La psicoterapia può essere efficace anche per trattare altri sintomi che spesso si presentano in comorbidità con il delirio, come ad esempio gli stati depressivi o gli stati d'ansia (Jalali Roudsari et al., 2015).

Un aspetto di fondamentale importanza nel trattamento tramite psicoterapia di pazienti deliranti è la costruzione di una buona alleanza terapeutica. Infatti, per poter mettere in discussione le teorie deliranti del paziente, senza provocare in lui una reazione di resistenza alla terapia, è innanzitutto fondamentale che il paziente continui a percepire di avere una libertà di pensiero e di non essere vincolato dal terapeuta. Maggiori sono le pressioni da parte del terapeuta, maggiore diviene l'inflessibilità del paziente (Arnold & Vakhrusheva, 2016).

4.2.1. *Terapia cognitiva*

La terapia cognitiva per il trattamento del delirio si concentra in particolare su quella che è l'esperienza cognitiva del paziente delle proprie convinzioni deliranti, proponendo un ragionamento comune, tra paziente e terapeuta, sui processi che mantengono il delirio. Si parla dunque della necessità di empirismo collaborativo nel corso del trattamento, sottolineando come la formazione di una solida alleanza terapeutica sia fondamentale, soprattutto con pazienti deliranti che mostrano spesso sospettosità e conflittualità relazionale (Turkington & Siddle, 1998).

Sulla base di questi presupposti è fondamentale innanzitutto valutare il grado di consapevolezza del paziente rispetto al proprio disturbo, indagando se sia consapevole della frequenza dei pensieri deliranti e dell'irrazionalità di questi. Per tale scopo, il terapeuta, può anche invitare il paziente a tenere un diario giornaliero, in cui appuntare i pensieri deliranti, e chiedergli di valutare su una scala d'intensità da 0 a 100 il grado di sostegno nei confronti della propria ipotesi delirante. Inoltre, è utile anche che il terapeuta preli particolare attenzione alle emozioni che sono associate al pensiero delirante, poiché sono fondamentali per comprendere da cosa scaturiscono i deliri e cosa li mantenga (Alford & Beck, 1994).

Di fatto però nell'utilizzo della terapia cognitiva nel trattamento del delirio vi può essere, da parte del paziente, un'estrema resistenza, definita "reattanza psicologica" (Brehm, 1966). Tale resistenza nasce dal fatto che il paziente percepisce di non poter avere una libertà di pensiero, e considera come una minaccia la messa in discussione delle proprie credenze: la reattanza nasce dunque dalla riluttanza ad abbandonare un processo cognitivo importante per il paziente. Per questo motivo la terapia cognitiva inizia il suo percorso considerando i pensieri deliranti verso cui la convinzione del paziente è più bassa, poiché è meno probabile che la loro messa in discussione determini una rottura dell'alleanza terapeutica o un abbandono della terapia (Alford & Beck, 1994).

Nel corso della ristrutturazione cognitiva è fondamentale anche tutelare l'autostima del paziente e la percezione di sé, poiché l'analisi e la critica dei pensieri deliranti possono portare ad una crisi identitaria (Dingman, & McGlashan, 1989).

Tra le tecniche utilizzate per mettere in discussione i deliri troviamo il dialogo socratico, che prevede l'utilizzo di una serie di domande allo scopo di testare e valutare la convinzione delirante, oppure la tecnica dell'ABC, in cui si invita il paziente a riflettere sugli antecedenti e le conseguenze dei propri pensieri (Alford & Beck, 1994).

Un'ulteriore strategia efficace nella ristrutturazione cognitiva consiste nella modifica della valenza delle credenze. Spesso, infatti, i pensieri deliranti possono avere una connotazione positiva per il paziente, come ad esempio nel caso dei deliri di grandezza; dunque, aiutare il paziente a reinterpretare il delirio in una chiave negativa può essere utile al processo di disconferma dell'ipotesi delirante (Alford & Beck, 1994).

4.2.2. *Terapia cognitivo comportamentale*

La terapia cognitivo-comportamentale, o *CBT (cognitive-behavioral therapy)*, è stata proposta come alternativa nel trattamento del delirio a partire dagli anni '90 (Serruya & Grant, 2009) e si basa su un insieme di strategie pianificate e sistematiche volte a modificare innanzitutto le credenze deliranti, e successivamente i processi disfunzionali alla base di queste, come ad esempio gli stili errati d'interpretazione delle informazioni o le autoaffermazioni disadattive (Hartman & Cashman, 1983).

La CBT si è dimostrata efficace nel ridurre la convinzione delirante in circa il 50% dei casi trattati (Kuipers et al., 1997).

La principale differenza tra la CBT e la terapia cognitiva è che la prima si concentra principalmente su quella che è l'espressione verbale e comportamentale del delirio, mentre la seconda è focalizzata maggiormente sulla modifica delle credenze sottostanti il delirio (Alford & Beck, 1994).

Nonostante non vi sia un protocollo *standard* di CBT per il delirio, è condivisa l'idea che il trattamento debba comprendere tre principali fasi: innanzitutto la preparazione del paziente alla terapia e la costruzione di una buona alleanza terapeutica, poi la messa in discussione delle convinzioni deliranti e infine l'utilizzo di compiti pratici e realistici, che permettano direttamente di testare l'irrazionalità del delirio e di disconfermare la propria teoria delirante (O'Connor et al., 2007).

Nello studio di Hartman e Cashman, del 1983, vengono espone quelle che sono le principali strategie d'intervento cognitivo-comportamentale nel trattamento del delirio. Una prima strategia fondamentale riguarda l'automonitoraggio, ovvero viene chiesto ai pazienti di descrivere i propri stati deliranti e di annotare più volte al giorno il proprio stato emotivo. Altre tecniche cognitivo-comportamentali prevedono che i pazienti riflettano su pensieri che provocano in loro ansia e agitazione, o si esponano volontariamente a situazioni considerate minacciose, evitando di mettere in atto dei comportamenti di protezione, e cercando così di gestire autonomamente le condizioni scatenanti il delirio. A questo scopo, tramite interventi di psicoeducazione, ai pazienti vengono insegnate diverse tecniche di *coping* comportamentale per imparare a gestire le informazioni provenienti dall'ambiente e dalle relazioni, e per imparare a controllare i propri atteggiamenti e pensieri in relazione a queste.

Competenze di questo tipo permettono al paziente di avere un maggior controllo sul proprio pensiero e padronanza sui processi che determinano lo sviluppo del delirio (Bandura, 1977).

Sebbene l'efficacia della CBT nel trattamento del delirio sia ben documentata, non è ancora stato stabilito con precisione quali strategie siano più efficaci, o quali aspetti del disturbo siano meglio trattati. Si tratta però di una terapia che mostra benefici a lungo termine, e che determina un miglioramento generale nel funzionamento dell'individuo (Haddock, 1998).

4.2.3. *Terapia metacognitiva*

La terapia cognitiva e la CBT sono trattamenti efficaci dei deliri, ma è stato osservato come esistano delle terapie individuali più mirate che vanno ad intervenire direttamente su determinati processi che si ipotizza siano alla base della formazione del pensiero delirante. Tra queste proposte trattamentali troviamo l'allenamento metacognitivo (MCT) per i pregiudizi di ragionamento (Moritz et al., 2013).

La MCT si sviluppa a partire dall'idea che i deliri nascano da processi di pensiero distorti, come il *JTC bias* o l'inflessibilità di pensiero, che portano ad un'errata interpretazione delle informazioni, e dunque alla costruzione di teorie deliranti (Garety & Freeman, 2013). Si tratta di un approccio pratico, manualizzato, che ha come principale obiettivo quello di rendere consapevole il paziente dei suoi pregiudizi cognitivi e della fallibilità delle sue idee (Andreou et al., 2017).

Il trattamento MCT prevede 12 sedute, distribuite in 2 sedute alla settimana, suddivise in vari moduli operativi. I primi tre moduli riguardano la raccolta della storia dell'individuo, l'esposizione degli scopi dell'intervento e lo sviluppo di una maggior consapevolezza di malattia. I moduli successivi, invece, affrontano i vari pregiudizi cognitivi, soffermandosi su quelli di principale interesse per quel determinato paziente, e affiancando alla semplice spiegazione teorica e di ragionamento, anche compiti pratici utili a comprendere meglio i processi (Andreou et al., 2017).

Dallo studio di Andreou e colleghi (2017) emerge come il trattamento con MCT porti abbastanza velocemente ad un significativo miglioramento nel pensiero delirante e nei processi di pensiero deficitari, ma tale miglioramento non sembrerebbe mantenersi nel tempo, non mostrando dunque degli effetti a lungo termine.

4.3. Altre proposte trattamentali

I trattamenti finora proposti rappresentano delle valide alternative terapeutiche, ma oltre a non essere sempre efficaci, sono spesso accompagnati da una serie di problematiche.

La farmacoterapia è spesso accompagnata, infatti, da una serie di effetti collaterali, intollerabili per molti pazienti che abbandonano il percorso terapeutico prima che vi sia stato un reale miglioramento (Muñoz-Negro & Cervilla, 2016).

La psicoterapia, invece, è un percorso complesso, in cui la condizione delirante del paziente rappresenta un ostacolo importante alla costruzione dell'alleanza terapeutica, e

la messa in discussione del delirio può essere un percorso complesso, in cui il paziente difficilmente collabora, ma anzi oppone resistenza (Arnold & Vakhrusheva, 2016).

Per questi motivi si è cercato di individuare delle proposte terapeutiche alternative, che si avvalgono di particolari strumenti e procedure per trattare il delirio in maniera efficace (Garety & Freeman, 2013).

Oltre alla rTMS, che verrà approfondita nei capitoli seguenti, un'altra terapia simile, che si basa sulla neurobiologia del delirio, è la Stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) che prevede la somministrazione di stimolazioni elettriche a livello transcranico (Sreeraj et al., 2020).

Infine, a partire dalle teorie cognitivo-comportamentali sull'efficacia della terapia espositiva, è stato proposto un particolare tipo di terapia espositiva che si avvale della realtà virtuale per ricreare l'esperienza delirante (Freeman et al., 2016).

4.3.1. La stimolazione transcranica a corrente alternata

La tACS è una tecnica neuromodulatoria che prevede la somministrazione di stimolazioni elettriche a debole intensità a livello transcranico. Tali stimolazioni modulano la funzione cerebrale attraverso onde sinusoidali che hanno frequenze simili alle oscillazioni delle onde neurali. Dunque, il meccanismo fondamentale della tACS è quello di prolungare e potenziare le oscillazioni endogene nelle aree cerebrali verso cui la stimolazione è diretta (Sreeraj et al., 2018).

L'utilizzo della tACS nel trattamento del delirio è giustificato dal fatto che si ipotizza che tale stimolazione può determinare una modulazione delle onde *alpha* a livello di corteccia prefrontale mediale (mPFC), che risultano essere alterate nei pazienti deliranti (Sreeraj et al., 2020).

È stato osservato, infatti, che pazienti schizofrenici con sintomi deliranti, al contrario di pazienti schizofrenici senza sintomi deliranti, mostravano un'alterazione del ritmo delle onde *alpha* a livello delle regioni prefrontali e parietali (Lariviere et al., 2017).

Le onde *alpha* hanno una funzione inibitoria, in quanto sono considerate un meccanismo regolatorio in grado di sopprimere le informazioni irrilevanti e di dirigere l'attenzione verso quelle rilevanti (Klimesch, 2012).

Nei pazienti deliranti, dunque, un sistema di onde *alpha* compromesso, in cui osserviamo un'iperattività a livello di mPFC, determina un'incapacità di selezionare le informazioni,

con la conseguente attribuzione di una rilevanza eccessiva a stimoli ambientali irrilevanti (Sreeraj et al., 2020).

Nello studio del 2020 di Sreeraj e colleghi, in cui è stata utilizzata la tACS per trattare pazienti schizofrenici con sintomi deliranti resistenti alla terapia, sono state somministrate a livello della mPFC stimolazioni con un'intensità di 10 Hertz (Hz) per 20 minuti, 2 volte al giorno, per un totale di 10 giorni. L'andamento della sintomatologia è stato valutato durante il trattamento attraverso 2 strumenti diagnostici, la *Psychiatry rating scale (PSYRATS) - Delusions* (Haddock et al., 1999) e la *Scale for assessment of positive and negative symptoms (SAPS & SANS)*; Andreasen, 1982, Andreasen, 1984).

Dallo studio è emerso un significativo miglioramento dei sintomi: infatti, 8 pazienti su 12 hanno mostrato una diminuzione del 35% del punteggio alla scala PSYRATS, e tale miglioramento è rimasto significativo per almeno un mese in tutti i pazienti.

4.3.2. La realtà virtuale

Il delirio molto spesso si fonda sulla convinzione del paziente di essere minacciato, di poter essere vittima di un tradimento, di un complotto, di una malattia o di altro. Da tale paura scaturisce la necessità di mettere in atto dei comportamenti di sicurezza, utili a proteggere sé stessi da eventuali fatti spiacevoli: si tratta per lo più di comportamenti di evitamento, ma spesso l'individuo progetta vere e proprie azioni per scongiurare il fatto che la teoria delirante si avveri. Tali comportamenti, oltre a mantenere il delirio, compromettono anche significativamente il funzionamento dell'individuo (Freeman et al., 2016).

La proposta trattamentale attraverso realtà virtuale parte proprio da questi presupposti e dal fatto che la minaccia associata al delirio è di fatto infondata. In questo caso la strategia di trattamento si basa sull'idea che l'esposizione alla realtà temuta permetta di verificare come non vi sia alcun tipo di pericolo reale. Un'esposizione diretta, nel caso del delirio, è però considerata molto complessa, sia perché i pazienti sono estremamente riluttanti a vivere quest'esperienza, sia perché può essere difficile ricreare l'ambientazione del delirio. Per questi motivi, la realtà virtuale, che è in grado di ricostruire virtualmente un mondo virtuale tridimensionale, in cui inserire sia gli oggetti che i personaggi del delirio, è considerata uno strumento fondamentale per proporre una terapia espositiva nel caso del delirio (Freeman, 2008).

Il trattamento prevede che i pazienti si esponano alla realtà virtuale continuando a mettere in atto dei comportamenti di sicurezza e di protezione, oppure, nel caso della realtà virtuale associata a terapia cognitiva, cercando di esporsi il più possibile a ciò che temono senza evitarlo o senza mettere in atto altre strategie difensive (Freeman et al., 2016).

Nello studio del 2016, di Freeman e colleghi, la seconda strategia è risultata più efficace sia rispetto al gruppo di controllo che alla prima condizione, in quanto esporsi al delirio attraverso realtà virtuale senza mettere in atto dei comportamenti di sicurezza ha portato ad un maggior apprendimento e, dunque, il miglioramento nella gestione del delirio è stato osservabile anche al di fuori della terapia stessa. Tale studio, che ha analizzato il miglioramento dei pazienti attraverso varie scale, sia per la valutazione dei sintomi psicotici, come ad esempio la scala *PANSS*, sia per la valutazione dei sintomi depressivi, come il *Beck Depression Inventory (BDI)*, Beck et al., 1996), ha evidenziato una riduzione del 22% della convinzione delirante e una riduzione del 19% del disagio associato al disturbo nei pazienti trattati con realtà virtuale associata a terapia cognitiva.

CAPITOLO 5 – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

5.1. La stimolazione magnetica transcranica

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica non invasiva di neuromodulazione e neurostimolazione della corteccia cerebrale. La stimolazione è generata da un campo magnetico ad alta intensità, che è prodotto dal passaggio nella bobina magnetica (*coil*) di un breve flusso elettrico. Tale stimolazione può eccitare o inibire l'area cerebrale coinvolta nel trattamento (**Figura 5**; Hallett, 2007).

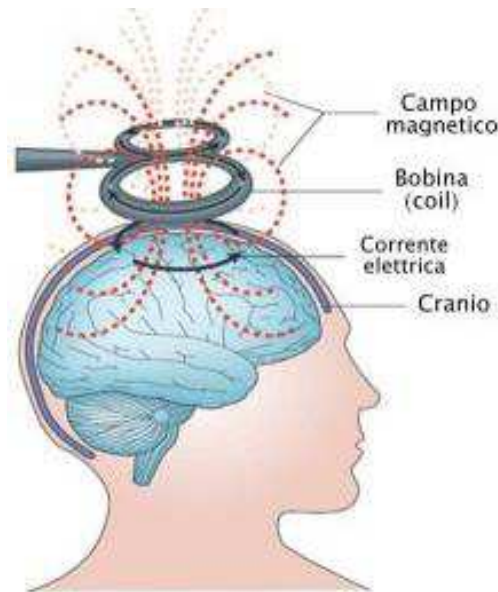


Figura 5. L'immagine rappresenta il funzionamento della TMS.

La TMS è una tecnica indolore, in quanto il campo magnetico è in grado di arrivare in profondità, penetrando strutture estremamente resistenti, come le ossa del cranio, senza però che vi sia mai una densità eccessiva di corrente nel tessuto neuronale (Tonica Elektronik A/S, 2013).

La TMS, oltre ad essere un'importante proposta trattamentale per vari disturbi, è anche utile per mappare il funzionamento cerebrale, indagando il diverso grado di eccitabilità neuronale. Viene spesso utilizzata anche per la valutazione della funzionalità del sistema motorio, sia in condizioni di salute che di malattia (Hallett, 2007).

La TMS è generalmente uno strumento sicuro e privo di effetti collaterali, ma vi sono una serie di condizioni fisiche per cui è controindicata. Non può infatti essere utilizzata in pazienti portatori di impianti formati da materiali che interagiscono con il campo

magnetico, come ad esempio impianti dentali magnetici o impianti cocleari; o impianti controllati da segnali fisiologici, come ad esempio il *pacemaker*. I disturbi fisici che escludono i pazienti dal potersi sottoporre a tale trattamento sono, ad esempio, l'epilessia, la presenza di lesioni cerebrali, passati episodi di ictus, trauma cranico o gravi cefalee. Inoltre, prima di proporre questo tipo di trattamento è fondamentale indagare la salute cardiaca dell'individuo e che non sia in stato di gravidanza. Anche determinati farmaci possono interagire con l'efficacia del trattamento, come i neurolettici, che abbassano la soglia delle convulsioni rendendole più probabili nel corso della stimolazione (Tonica Elektronik A/S, 2013).

La stimolazione ha inizio dall'osservazione del Potenziale Evocato Motorio (MEP) del paziente. Il MEP viene generato da una stimolazione magnetica, o elettrica, della corteccia motoria che produce tale risposta a livello muscolare. Il MEP permette di analizzare la corretta funzionalità del sistema nervoso motorio ed è fondamentale per stabilire la soglia di eccitabilità motoria (MT). Quando sulla corteccia motoria viene rilasciata una stimolazione magnetica superiore ai valori di eccitabilità motoria (MT) è possibile osservare spasmi nell'arto controlaterale all'emisfero cerebrale stimolato, ovvero la risposta MEP. La MT, solitamente definita come l'intensità sufficiente a suscitare un MEP di ampiezza minima di 50 μV nel 50% delle prove (Rossini et al., 1999), è un indice specifico per ciascun paziente ed è fondamentale per calcolare la potenza di stimolazione. La potenza di stimolazione, oltre a modificarsi in base alla soglia MT individuata per ciascun paziente, varia in base anche al tipo di trattamento o di disturbo trattato. Ciascun protocollo trattamentale prevede infatti che sia considerata una percentuale differente di MT, determinando quindi stimolazioni di intensità diversa in funzione della problematica dell'individuo. Pertanto, la potenza di stimolazione calcolata a partire da questi indici determina il valore minimo di stimolazione necessario ad ottenere l'effetto desiderato. Di fatto, la potenza di stimolazione non è un valore stabile, in quanto MT può variare nel tempo in base alle abitudini di vita dell'individuo: ad esempio il sonno, l'alimentazione o l'alcolismo sono tutti fattori che possono alzare o abbassare la soglia di eccitabilità. Per questo motivo, nel corso di una proposta trattamentale è necessario misurare i valori MT periodicamente, per valutare se si siano modificati (Tonica Elektronik A/S, 2015).

5.1.1. Storia e sviluppi tecnici

I primi tentativi di stimolazione delle regioni cerebrali risalgono al 1870, quando Fritsch e Hitzig hanno scoperto che impulsi elettrici nella corteccia motoria provocano una risposta muscolare controlaterale alla regione stimolata. Successivamente, nel 1950, Penfield e Rasmussen, riprendendo le precedenti osservazioni, hanno analizzato come le diverse parti del corpo corrispondano ad una precisa regione della corteccia motoria – scoperta che ha permesso di creare una sorta di “mappa motoria” cerebrale.

Verso la fine degli anni 70, Merton e Morton hanno costruito un elettrostimolatore ad alta tensione con l’obiettivo di stimolare direttamente i vari muscoli. In seguito, nel 1980, hanno dimostrato che tale strumento è utile anche a stimolare direttamente la corteccia motoria, senza danneggiare il cuoio cappelluto, dando vita, così, alla stimolazione elettrica transcranica (TES, **Figura 6**). La TES si è rivelata fin da subito un importante strumento trattamentale, sia per la cura di disturbi organici che psichici, ma di fatto è una tecnica particolarmente invasiva e dolorosa.

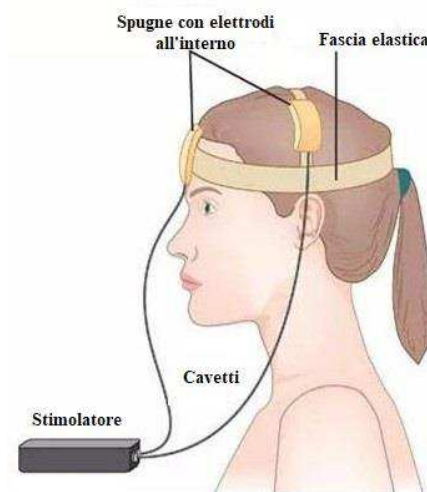


Figura 6. L’immagine rappresenta il funzionamento della TES.

Nel 1985, a partire da tutte queste scoperte, Baker e colleghi hanno proposto l’idea che la stessa stimolazione, ottenuta attraverso l’elettrostimolatore, possa derivare anche da un campo magnetico. Si è sviluppata così, da tale ipotesi, la TMS (Hallett, 2007).

TMS e TES condividono un funzionamento simile, sebbene le risposte siano più rapide nel caso della TES, la stimolazione a carico della corteccia motoria è sostanzialmente la stessa. La vera differenza tra questi due strumenti sta nel fatto che la TMS, al contrario della TES, è indolore (Hallett, 2007).

5.2. Funzionamento dello stimolatore TMS

Il funzionamento della TMS si basa sul principio di induzione elettromagnetica proposto da Farady nel 1831. Si tratta di una legge fisica che descrive il fenomeno dell'induzione elettromagnetica: “[...] questa si verifica quando il flusso del campo magnetico, che attraversa una superficie delimitata da un campo elettrico, varia nel tempo. Tale principio ipotizza che nel circuito si generi una forza elettromotrice indotta uguale al valore opposto della variazione temporale del flusso” (Nussbaum, 1972).

Tale teoria è ritrovabile nel funzionamento della TMS in quanto la corrente, che scorre nella bobina, è in grado di generare un campo magnetico variabile, che a sua volta produce una corrente nelle superfici vicine, in questo caso il tessuto cerebrale. L'energia presente nel campo magnetico è proporzionale all'intensità dell'induzione e alla quantità di corrente che scorre nella bobina (Barker et al., 1985).

Nel corso della stimolazione magnetica, la bobina produce un breve impulso ad alta corrente, che genera a sua volta un campo magnetico formato da linee di flusso che si diffondono perpendicolarmente al piano della bobina. Durante il trattamento la bobina dev'essere posizionata vicina al cuoio capelluto, in corrispondenza della regione che s'intende stimolare. La stimolazione dell'area avviene dunque per via transinaptica, ovvero partendo dalle fibre più sottili e più superficiali per poi giungere a quelle più grosse all'interno della corteccia. Il campo magnetico può raggiungere un'intensità fino a 2 Tesla (unità di misura dell'induzione di un campo magnetico uniforme) e può durare fino a 100 ms (Hallett, 2007). Se la corrente indotta nel corpo umano ha una determinata intensità e durata, allora potranno essere eccitati i neuroni, producendo così l'effetto trattamentale desiderato (Tonica Elektronik A/S, 2013).

Utilizzando la TMS si possono sia attivare che inibire brevemente delle regioni cerebrali: questo varia in base sia al tipo di stimolo prodotto, che dalla durata di questo. Di fatto, tale funzione è particolarmente importante per individuare, a livello cerebrale, la localizzazione di determinate funzioni esecutive. In particolare, la TMS è stata utilizzata a questo scopo inizialmente per analizzare il sistema motorio, ma poi sono stati valutati anche processi sensoriali e cognitivi (Hallett, 2007).

5.3. Struttura dello stimolatore TMS

Il primo stimolatore TMS è stato prodotto nel 1985, negli anni è stato poi ridotto nelle dimensioni, diventando anche più facile da utilizzare e più sicuro.

Il nucleo principale dello stimolatore TMS è il circuito funzionale ad attivare la bobina che produce gli stimoli magnetici diretti all'area cerebrale del paziente su cui vogliamo intervenire. Tale circuito è formato da un condensatore che è collegato direttamente alla bobina: il condensatore accumula carica elettrica che, nel momento in cui viene indotto l'impulso utile alla stimolazione, giunge alla bobina per generare il campo magnetico. Poiché le bobine durante l'uso si surriscaldano, sono state dotate di un serbatoio per i fluidi, che ha l'obiettivo di assorbire parzialmente il calore prodotto dagli impulsi garantendo così la massima efficienza. Nel momento in cui vi è un protocollo che prevede un numero elevato di stimoli è utile anche un ulteriore raffreddore esterno collegato alla bobina (**Figura 7**; Tonica Elektronik A/S, 2015).



Figura 7. L'immagine rappresenta uno stimolatore TMS con i vari dispositivi utili al trattamento (Fonte: adattato da Tonica Elektronik A/S, 2015).

Le bobine utilizzate per la stimolazione TMS possono essere di vari tipi. Innanzitutto, si differenziano per dimensione: troviamo bobine grandi che stimolano più in profondità, ma la stimolazione è meno mirata; oppure troviamo bobine più piccole, che permettono di direzionare meglio la stimolazione, che tuttavia rimane più superficiale.

Si diversificano poi per forma: troviamo infatti le bobine circolari e le bobine a farfalla (**Figura 8**).



Figura 8. Le immagini rappresentano una bobina circolare e una bobina a farfalla.

Le bobine circolari permettono di stimolare una regione ampia, corrispondente all'area cerebrale su cui vengono posizionati gli avvolgimenti della bobina. La bobina a farfalla produce invece una stimolazione più mirata e profonda. L'area cerebrale che viene stimolata attraverso la bobina a farfalla è più ristretta in quanto gli impulsi si diffondono a partire principalmente dal punto focale della bobina, posizionato al centro delle due "ali". Inoltre, la bobina a farfalla può avere anche una superficie ricurva in modo tale da essere più aderente alla struttura cerebrale.

5.4. Metodi di stimolazione

Troviamo due principali metodi di stimolazione con TMS: la TMS a singolo impulso (*Single Pulse TMS*) e la TMS ripetitiva (*rTMS*).

La stimolazione a singolo impulso produce delle risposte istantanee, ma con effetti che spariscono quasi immediatamente. Questa proprietà permette di valutare come il funzionamento dei processi cognitivi si modifichi in seguito alla stimolazione in momenti diversi. In particolare, si analizza come tali processi si diversifichino per la velocità di reazione e per l'accuratezza nello svolgimento del compito. Pertanto, la stimolazione ad impulso singolo è una tecnica di fondamentale importanza per scopi di ricerca, ma non è propriamente utile come trattamento, in quanto non ha effetti a lungo termine (Hallett, 2007).

Come tecnica trattamentale viene invece proposta la rTMS. Si tratta di una stimolazione i cui effetti sul funzionamento cerebrale, in relazione sia al numero di impulsi che all'intensità e frequenza di questi, si mantengono per un determinato tempo (Tonica Elektronik A/S, 2013).

Troviamo la rTMS a bassa frequenza, con stimoli a frequenza inferiore ad 1 Hertz (Hz) e la rTMS ad alta frequenza, con stimoli con una frequenza superiore a 5 Hz: la prima ha un effetto inibitorio sull'attività cerebrale, mentre la seconda ha un effetto eccitatorio (Hallett, 2007).

La rTMS prevede che gli impulsi, suddivisi in piccoli gruppi definiti "treni", vengano rilasciati a intervalli regolari; il numero totale di impulsi rilasciati dipende dal protocollo utilizzato, ovvero dallo scopo della stimolazione (Tonica Elektronik A/S, 2015).

5.5. L'utilizzo della rTMS nel trattamento dei disturbi psichiatrici

La TMS, e la rTMS in particolare, sono state studiate per il trattamento di vari disturbi psichiatrici e neurologici. Si è infatti osservato come la stimolazione ripetuta di una specifica area cerebrale possa portare a dei cambiamenti a livello di sinapsi neuronale, agendo dunque sulla plasticità celebrale (Bersani et al., 2013).

La TMS, come proposta trattamentale, è stata approvata sia dalla Comunità Europea (CE) sia dalla *Food and Drugs Administration* (FDA) negli Stati Uniti. Tale approvazione riguarda in particolare il trattamento dei disturbi dell'umore, del disturbo ossessivo compulsivo e il trattamento delle dipendenze, ma la rTMS viene proposta come trattamento anche in molte altre psicopatologie, come i disturbi dell'alimentazione, le psicosi, o così via. Inoltre, è stata proposta come trattamento anche per patologie neurologiche, quali il morbo Parkinson e la demenza di Alzheimer (Rossi et al., 2009).

Uno dei più grandi studi a livello internazionale sull'efficacia della rTMS come trattamento per disturbi psichiatrici ha coinvolto pazienti con depressione resistente. Si tratta di pazienti che sono stati sottoposti ad almeno due diversi antidepressivi, senza ottenere alcun tipo di beneficio da questi. Lo studio ha dimostrato che il 49% di questi pazienti rispondeva al trattamento con rTMS, e il 32% di questi raggiungeva una completa remissione dei sintomi (Blumberger et al., 2018).

È importante sottolineare come, una volta considerati i criteri di esclusione che portano determinati pazienti a non essere idonei a questo tipo di trattamento, non vi sono particolari effetti collaterali associati alla stimolazione. Infatti, gli effetti più diffusi sono leggeri episodi di cefalea o vertigini, che riguardano principalmente le prime sedute, e che generalmente scompaiono del tutto nel corso del trattamento. Troviamo poi irritazione del cuoio capelluto nella zona interessata dalla stimolazione, insonnia o

ipersonnia. Si tratta di effetti collaterali comunque lievi e momentanei, che tendono a scomparire nel momento in cui il fisico si abitua alla stimolazione: è un'importante differenza rispetto a trattamenti con psicofarmaci, spesso accompagnati da importanti effetti collaterali. Inoltre, sebbene la rTMS sia un trattamento indolore, è molto frequente che nel corso delle sedute il paziente lamenti la presenza di leggeri spasmi a carico dei muscoli facciali: si tratta di un effetto collaterale particolarmente diffuso, che all'inizio può essere fastidioso. Tale disturbo è legato al fatto che la stimolazione può involontariamente coinvolgere anche il nervo trigemino, per questo motivo per attenuare tale effetto è possibile intervenire spostando o inclinando leggermente la bobina, in modo tale che la stimolazione sia diretta, comunque, verso l'area interessata coinvolgendo, però, il minor numero possibile di aree adiacenti (Bersani et al., 2013).

Il trattamento con rTMS delle psicopatologie necessita comunque di essere affiancato da altri strumenti, quali il trattamento psicofarmacologico e la psicoterapia, per poter essere realmente efficace e risolutivo (Rossi et al., 2009).

5.5.1. *Disturbo depressivo*

La depressione è uno dei principali disturbi in cui viene proposta la rTMS come trattamento. La regione su cui si dirige la stimolazione, nel corso del trattamento della depressione, è la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC, **Figura 10**): si tratta di una area particolarmente coinvolta nella regolazione dell'umore e delle emozioni. Il trattamento *standard* prevede una stimolazione eccitatoria a carico della DLPFC sinistra, che nei pazienti con depressione risulta essere ipoattiva, ovvero vi è una riduzione del metabolismo e del flusso sanguigno. Un'altra proposta trattamentale prevede, invece, la stimolazione a bassa frequenza, ovvero inibitoria, della DLPFC destra che, al contrario della sinistra, sembrerebbe essere iperattiva nella depressione.

È stato osservato come nella depressione siano coinvolte anche altre strutture cerebrali, quali il nucleus accumbens e l'area tegmentale ventrale (**Figura 9**): aree connesse alla DLPFC, ma più profonde. Per questo motivo il protocollo con rTMS più adatto al trattamento della depressione è, oltre che localizzato sulla DLPFC e ad alta frequenza, anche formato da stimoli profondi, che formano un campo magnetico in grado di raggiungere aree corticali, sottocorticali e limbiche. Il principale scopo di intervenire in

queste aree cerebrali è quello di aumentare la capacità dell'individuo di gestire gli stati emotivi (Rossi et al., 2009).

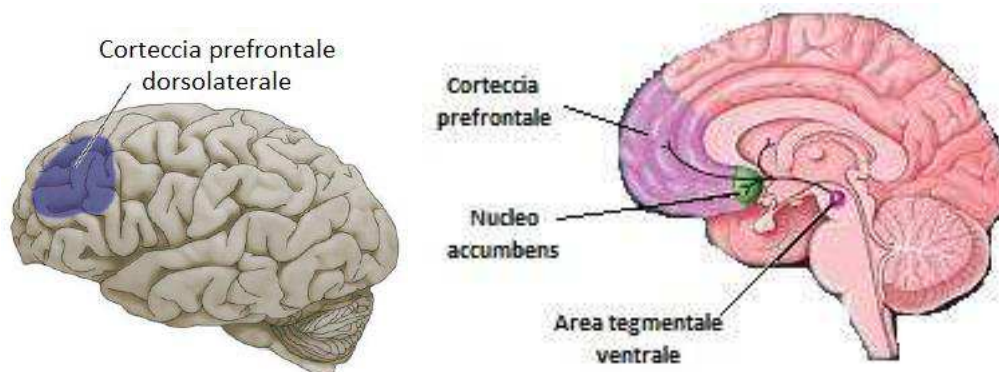


Figura 9. Le immagini rappresentano la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), il nucleo accumbens e l'area tegmentale ventrale: aree cerebrali su cui è diretta la stimolazione magnetica nel trattamento della depressione.

Durante il trattamento della depressione la potenza di stimolazione viene calcolata considerando il 120% del valore della MT, mentre il valore della frequenza di stimolazione varia in base al protocollo utilizzato. La frequenza di stimolazione è uno dei parametri più discussi in quanto varia molto nei diversi studi (Höppner et al., 2003).

Nel 1996 Pascual-Leone e colleghi sono stati tra i primi a descrivere un protocollo rTMS per la depressione. Gli autori hanno proposto una stimolazione della DLPFC sinistra ad alta frequenza, ovvero a 10 Hz, ottenendo promettenti risultati. Tale scelta è stata condivisa in eseguito anche in altri studi, quali lo studio di Figiel e colleghi (1998), e di Grunhaus e colleghi (2000). Al contrario, Padberg e colleghi (1999) e Loo e colleghi (1999) non hanno invece riscontrato alcun miglioramento nei sintomi depressivi nel momento in cui trattavano i pazienti con una stimolazione di 10 Hz. Risultati discordanti simili sono emersi anche per quanto riguarda una frequenza di stimolazione di 20 Hz (Höppner et al., 2003).

Un particolare tipo di trattamento proposto per la depressione è il *Theta Burst Stimulation* (TBS), una tecnica rTMS che prevede una stimolazione ad alta frequenza, ma con una durata inferiore rispetto ai protocolli *standard*. Nella TBS sono previsti impulsi tripli a 50 Hz erogati 5 volte al secondo, alternando 2 secondi di stimolazione e 8 secondi di pausa. Il protocollo va eseguito prima sull'emisfero sinistro (600 impulsi) e poi sull'emisfero destro (600 impulsi), per un totale di 1200 impulsi erogati in circa 6 minuti totali di stimolazione. Il trattamento prevede che la stimolazione venga ripetuta 2 volte al

giorno, con una pausa intermezzo di 60 minuti, per un totale di 3 settimane (Tonica Elektronik A/S, 2015).

Dallo studio di Blumberger e colleghi (2018) è emerso come, in seguito a trattamento con TBS, il 49% dei pazienti risponde al trattamento, e il 32% mostra una remissione dei sintomi depressivi.

5.5.2. *Disturbo ossessivo compulsivo*

È stato osservato come circa il 30% dei pazienti con disturbo ossessivo compulsivo (DOC) non risponde alle terapie farmacologiche, per questo motivo terapie alternative, come appunto la rTMS, stanno diventando sempre più una valida alternativa (Piccinelli et al., 1995).

Gli studi in merito all'utilizzo della rTMS come trattamento del DOC si sono concentrati soprattutto sulla stimolazione di tre principali aree: la DLPFC, l'area motoria supplementare e la corteccia orbitofrontale (OFC). Si tratta di tre regioni cerebrali particolarmente coinvolte nello sviluppo e nel mantenimento di ossessioni e compulsioni: si ipotizza, infatti, che il disturbo possa nascere da una ridotta inibizione di queste strutture corticali e sottocorticali, e da un livello di eccitabilità corticale superiore al normale (Rossi et al., 2005).

Sulla base, dunque, di queste osservazioni in merito alle disfunzioni cerebrali che caratterizzano il DOC, si è ipotizzato che un trattamento efficace con rTMS possa essere la stimolazione inibitoria, ovvero a bassa frequenza, delle aree ipereccitate (Mantovani et al., 2005).

Nel 1997 Greenberg e colleghi sono stati tra i primi a proporre la rTMS come trattamento per il DOC. Nel loro studio hanno sottoposto dodici pazienti a stimolazione della DLPFC destra e successivamente sinistra, con una potenza di stimolazione pari all'80% del valore MT e una frequenza degli impulsi di 20 Hz. Nel corso del trattamento la stimolazione è stata prodotta con una bobina a forma di farfalla e gli impulsi sono stati erogati per 2 secondi ogni minuto, con una durata totale del trattamento di 20 minuti. Gli autori hanno osservato una generale diminuzione delle compulsioni e un miglioramento del tono dell'umore, senza che emergesse un effetto significativo per quanto riguardava le ossessioni. Inoltre, tale miglioramento era visibile solo in seguito alla stimolazione della

DLPFC destra; infatti, dopo la stimolazione della DLPFC sinistra non sono emersi risultati significativi.

Un altro importante studio, che ha cercato di valutare l'ipotesi secondo cui per il DOC possa essere efficace l'inibizione della corteccia motoria e premotoria ipereccitate, è quello di Mantovani e colleghi (2005). I partecipanti di questo studio, ovvero sia pazienti con DOC che con sindrome di Tourette¹, sono stati stimolati con rTMS a bassa frequenza, pari a 1 Hz, per 10 sessioni al giorno, con una potenza di stimolazione pari al 100% del valore MT. Da tale studio sono emersi miglioramenti significativi già dopo una settimana di trattamento, progressi che si sono accentuati ulteriormente dopo due settimane. Tale miglioramento è risultato essere correlato anche ad un aumento del valore MT, che rimaneva stabile per i successivi tre mesi dopo il trattamento, supportando la tesi che la rTMS riduca l'ipereccitabilità motoria.

Infine, troviamo uno studio più recente, del 2009, di Ruffini e colleghi, che si è concentrato sulla stimolazione della OFC. La stimolazione avveniva attraverso una bobina a farfalla, con impulsi di 1 Hz e potenza di stimolazione pari all'80% del valore MT. I progressi, valutati tramite la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS, Goodman et al., 1989), risultavano essere significativi in 15 pazienti su 16. Oltre ad una diminuzione di ossessioni e compulsioni, è stata osservata anche una riduzione dei sintomi depressivi e ansiosi.

5.5.3. *Disturbo da abuso di sostanze*

Vari studi hanno dimostrato come il disturbo da abuso di sostanze sia associato ad un'alterazione dell'eccitabilità corticale (Bellamoli et al., 2014). Nel 2001 Boutros e colleghi hanno sottolineato come nei pazienti dipendenti dalla cocaina vi sia una diminuzione dell'eccitabilità della corteccia motoria, successivamente una disfunzione simile è stata riscontrata da Lang e colleghi (2008) per quanto riguarda l'abuso di nicotina. Anche la dipendenza da alcol è stata associata alla diminuzione dell'eccitabilità nella

¹ La sindrome di Tourette (ST) è un disturbo neuropsichiatrico, che si presenta nell'infanzia e ha un decorso cronico. È caratterizzato dalla presenza di tic multipli, motori e fonici, correlati ad un deficit a carico dei circuiti fronto-subcorticali coinvolti nel controllo del movimento. Nella maggior parte dei pazienti, i tic sono associati a specifici sintomi tic-correlati (comportamenti autolesivi, comportamenti socialmente inappropriati) e disturbi psichiatrici, come il disturbo da deficit d'attenzione/iperattività e il disturbo ossessivo compulsivo (Porta et al., 2011).

corteccia motoria, ma in questo caso tale disfunzione è visibile pure nella corteccia prefrontale (Kähkönen et al., 2001, 2003).

È stato inoltre osservato come la rTMS possa avere degli effetti significativi anche nella neurotrasmissione: la stimolazione, infatti, porta ad un maggior rilascio di dopamina (Bellamoli et al., 2014). Nel 2001 Strafella e colleghi hanno di fatto scoperto come la rTMS, ad alta frequenza (superiore ai 5Hz), diretta alla corteccia prefrontale porta ad un maggior rilascio sottocorticale di dopamina nel nucleo caudato. Si tratta di un'importante scoperta nell'ambito del trattamento delle dipendenze in quanto, molto spesso, in questi disturbi vi è un sistema dopaminergico deficitario (Bellamoli et al., 2014).

L'area su cui si concentra maggiormente la stimolazione magnetica nel corso del trattamento delle dipendenze è la DLPFC. Questo avviene per tre motivi: innanzitutto, come precedentemente detto, la stimolazione di questa regione porta a un maggior rilascio di dopamina nelle strutture sottocorticali. Poi, motivo più importante, si tratta di un'area particolarmente coinvolta nel sistema di ricompensa cerebrale, che è a sua volta estremamente importante nella gestione del *craving*, ovvero l'intenso desiderio per la sostanza. Infine, la corteccia prefrontale è una struttura fondamentale nel processo di *decision making*, che è spesso alterato nei pazienti tossicodipendenti portandoli ad agire impulsivamente. Dunque, una stimolazione ad alta frequenza, generalmente di 5 o 10 Hz, della DLPFC, soprattutto sinistra, è considerata efficace nel ridurre il desiderio e la dipendenza da una determinata sostanza (Barr et al., 2011).

I principali studi sull'utilizzo della rTMS nel trattamento delle dipendenze si sono concentrati sull'abuso di nicotina, alcol e cocaina.

Nella metanalisi del 2014 di Gorelick e colleghi sono stati esaminati 19 studi in cui veniva utilizzata la rTMS per il trattamento delle dipendenze: nove studi usavano la rTMS per trattare la dipendenza da nicotina, sei l'alcolismo, tre l'abuso di cocaina e uno la dipendenza da metanfetamina. Quasi tutti gli studi hanno utilizzato una bobina a farfalla con impulsi da alta frequenza, volti a svolgere un'azione eccitatoria principalmente sulla DLPFC sinistra. I vari studi differivano sia per il numero di impulsi che di sedute di trattamento. Sei studi dei nove relativi al trattamento della dipendenza da nicotina hanno dimostrato l'efficacia della rTMS, poiché nei pazienti emergeva una significativa riduzione sia del desiderio di nicotina, sia del numero di sigarette fumate al giorno. Per quanto riguarda gli studi sul trattamento dell'alcolismo, solo due non hanno dato risultati

significativi, mentre i restanti quattro hanno dimostrato come sia la stimolazione della DLPFC destra che sinistra siano efficaci nel ridurre il consumo di alcol. Infine, gli studi sul trattamento della dipendenza da cocaina hanno dimostrato una diminuzione nel desiderio della sostanza e nel consumo di questa sia quando la stimolazione avveniva sulla DLPFC sinistra (due studi), sia quando gli impulsi interessavano la DLPFC destra (uno studio).

CAPITOLO 6 – rTMS E DELIRIO

6.1. La rTMS come proposta trattamentale del delirio

L'utilizzo della rTMS nel trattamento del delirio è una tecnica poco, o per nulla utilizzata (Prikryl et al., 2010). Si tratta di uno strumento innovativo, in generale considerato meno valido rispetto ad altre terapie, come ad esempio gli psicofarmaci, che rappresentano un trattamento di prima scelta (Skelton et al., 2015).

La rTMS è inoltre proposta generalmente come trattamento per i disturbi dell'umore, i disturbi d'ansia, le dipendenze o per disturbi di tipo neurologico. Gli studi scientifici sono dunque principalmente rivolti a valutare il trattamento rTMS per queste patologie (Hallett, 2007).

È fondamentale considerare anche che, sebbene ci siano importanti studi che documentano l'utilizzo della rTMS nel trattamento della schizofrenia o di altri disturbi psicotici, non vi sono dati utili che confermino l'efficacia di questa nel trattamento del delirio. Infatti, studi in merito a questo particolare sintomo si limitano all'analisi del delirio come secondario ad altre psicopatologie, quali appunto la depressione e la schizofrenia, e non come disturbo primario (Coltheart et al., 2018).

È inoltre possibile osservare come non solo non vi siano particolari studi a favore dell'utilizzo della rTMS come trattamento del delirio, ma anzi vi siano dati in merito al fatto che la rTMS stessa può costituire un fattore scatenante del delirio, inducendo episodi psicotici in pazienti trattati per altri disturbi (Zwanzger et al., 2002).

Un altro aspetto problematico, in merito al trattamento del delirio è l'area cerebrale verso cui dovrebbe dirigersi la stimolazione magnetica per poter ridurre la sintomatologia. La letteratura scientifica, infatti, propone varie ipotesi in merito: rifacendosi, da una parte, alla Teoria dei due fattori, e dall'altra proponendo nuove aree d'interesse. Gli studi che supportano la Teoria dei due fattori partono dal presupposto che la corteccia prefrontale sia la principale regione deficitaria, comune a tutti i deliri, e che dunque il trattamento dovrebbe principalmente riferirsi a questa struttura cerebrale (Coltheart et al., 2018).

Analisi dei risultati ottenuti attraverso il trattamento con rTMS della schizofrenia o di altre psicopatologie in cui era presente anche il sintomo delirante hanno invece permesso di valutare l'ipotesi che la riduzione della sintomatologia sia conseguente alla

stimolazione di altre importanti aree, come ad esempio la corteccia temporo-parietale (TPC) o la giunzione temporo-parietale (TPJ; Marzouk et al., 2020).

Di questi vari aspetti, a favore o contro l'utilizzo della rTMS nel trattamento del delirio, discuteremo più approfonditamente nei seguenti paragrafi.

6.2. La rTMS nel trattamento della schizofrenia

Il trattamento di prima linea della schizofrenia prevede l'utilizzo degli antipsicotici di seconda generazione, efficaci soprattutto nella gestione dei sintomi positivi, quali deliri e allucinazioni (Lehman et al., 2004). Tuttavia, si tratta di una terapia che non risulta efficace nel 30% dei pazienti, provocando anche gravi e intollerabili effetti collaterali, che portano spesso ad abbandonare la cura prima che vi siano dei miglioramenti significativi (Shergill et al., 1998).

La rTMS rappresenta, dunque, una convincente proposta trattamentale in quanto non ha particolari effetti collaterali ed inoltre, associata anche all'utilizzo di psicofarmaci, può contribuire in maniera sostanziale ad un miglioramento sia dei sintomi positivi che negativi (Rossi et al., 2009).

La maggior parte degli studi condotti sull'utilizzo della rTMS nella schizofrenia si è concentrato sul trattamento dei sintomi positivi, in particolare le allucinazioni uditive; alcuni invece hanno valutato il trattamento dei sintomi negativi, mentre sono rari quelli che hanno approfondito il trattamento dei deliri (Marzouk et al., 2020).

Tra i primi ad occuparsi di trattamento con rTMS dei sintomi positivi della schizofrenia troviamo, nel 1999, Hoffman e colleghi. Gli autori, nel loro studio, si sono occupati principalmente del trattamento delle allucinazioni uditive, in quanto sintomo principale dei pazienti coinvolti. Per tale motivo la stimolazione magnetica era diretta alla corteccia temporo-parietale sinistra, un'area particolarmente coinvolta nel linguaggio. Infatti, tale regione cerebrale, insieme all'area di Broca e alla corteccia temporale sinistra (**Figura 10**), sono strutture cerebrali estremamente attive nel corso delle allucinazioni uditive (Shergill et al., 2000).

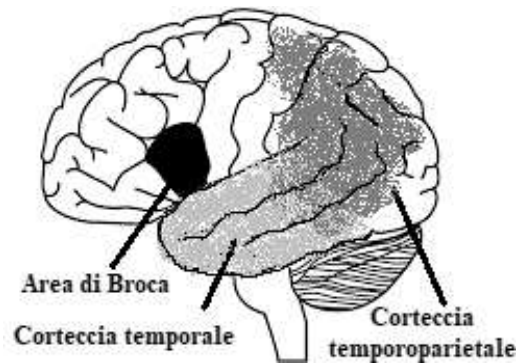


Figura 10. L'immagine rappresenta la corteccia temporale, la corteccia temporo-parietale e l'area di Broca.

I partecipanti allo studio erano sottoposti, in modo alternato, ad una settimana di stimolazione con bobina *sham*, ovvero un dispositivo di controllo simile alla TMS che però non produce impulsi magnetici, e una settimana di stimolazione vera e propria. Durante la stimolazione sperimentale, per diminuire l'ipereccitabilità cerebrale, gli autori proposero una stimolazione magnetica con bobina a farfalla a bassa frequenza pari ad 1 Hz, ovvero una stimolazione inibitoria, con una potenza di stimolazione pari all'80% del valore MT. I pazienti coinvolti venivano stimolati 4 minuti il primo giorno, 8 minuti il seguente, 12 minuti il penultimo giorno e 16 minuti l'ultimo. Il miglioramento delle allucinazioni uditive veniva valutato tramite l'utilizzo della *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al., 1987). Lo studio dimostrò come in tutti i pazienti durante la stimolazione sperimentale vi fosse una riduzione delle allucinazioni uditive, dato osservato anche in alcuni pazienti durante la stimolazione di controllo, probabilmente per un effetto placebo, legato all'ospedalizzazione durante il trattamento. Di fatto questo rappresenta il primo vero e proprio studio sull'utilizzo della rTMS nelle psicosi, ma si tratta di uno studio molto limitato, dal momento che coinvolgeva solo tre pazienti, in cui veniva condotta un'analisi specifica che si concentrava su pochi sintomi rispetto alla complessità di tali disturbi (Marzouk et al., 2020).

Successivamente, nel 2003, Hoffman e colleghi hanno proposto un altro importante studio, che coinvolgeva 24 pazienti con disturbo schizofrenico. I pazienti coinvolti nello studio avevano una storia di allucinazioni uditive, deliri e sintomi negativi resistenti agli antipsicotici. La gravità dei sintomi è stata valutata all'inizio del protocollo tramite la scala di valutazione *PANSS* e la scala *Clinical Global Impression (CGI)* (Guy, 1976); inoltre sono state somministrate anche la *Hallucination Change Scale (HCS)* (Hoffman et

al., 2003), per valutare le allucinazioni uditive, e alcuni strumenti, come il *California Verbal Learning Test* (Delis et al., 1987), per monitorare il funzionamento verbale. Tali misurazioni sono state ripetute più volte nel corso del trattamento e alla fine di questo per poter osservare i miglioramenti, o eventuali peggioramenti, del disturbo.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: uno di controllo, sottoposto a stimolazione con bobina *sham*, e uno sperimentale. Il gruppo sperimentale veniva stimolato con una bobina a farfalla posizionata sulla corteccia temporo-parietale sinistra, che produceva stimoli a 1 Hz con una potenza di stimolazione pari al 90% del valore MT. La stimolazione durava 8 minuti il primo giorno, 12 minuti il secondo giorno e 16 minuti i restanti 7 giorni.

Il trattamento con rTMS ha dato ottimi risultati nei 12 pazienti appartenenti al gruppo sperimentale: il 75% dei partecipanti ha infatti presentato una diminuzione sia nella frequenza delle allucinazioni uditive, sia nell'attenzione riferita ad esse. Inoltre, tali progressi sono stati mantenuti fino a 15 settimane dopo la stimolazione. Tuttavia, sebbene la scala *CGI* mostrasse un generale miglioramento dei sintomi, non è emerso alcun cambiamento significativo per quanto riguarda i sintomi negativi o i pensieri deliranti: la differenza, infatti, tra i risultati alla scala *PANSS* prima e dopo il trattamento non era significativa.

Di fatto, questo ulteriore studio di Hoffman e colleghi, ribadisce l'efficacia della rTMS come trattamento delle allucinazioni uditive ma, allo stesso tempo, esclude la possibilità che questo tipo di trattamento possa essere efficace negli altri sintomi coinvolti nella schizofrenia (Hoffman et al., 2003).

L'ipotesi principale rispetto a questo dato negativo riguarda l'area stimolata: molti autori mettono in luce come la corteccia temporo-parietale non rappresenti il correlato funzionale del disturbo schizofrenico, ma solo una delle possibili regioni coinvolte nella generazione delle allucinazioni uditive e che, dunque, una stimolazione magnetica rivolta solo a quest'area si limiti alla risoluzione del sintomo senza presentare alcun miglioramento nelle altre dimensioni della patologia (Saba et al., 2006; Prikryl et al., 2010).

6.3. Quale area cerebrale dovrebbe essere stimolata nel trattamento del delirio?

La metanalisi di Marzouk e colleghi (2020) ha preso in esame 30 importanti studi sul trattamento della schizofrenia con rTMS. I vari studi prevedevano la stimolazione di una diversa area cerebrale (**Figura 11**), valutando l'effetto di tale stimolazione sia sui sintomi positivi che negativi.

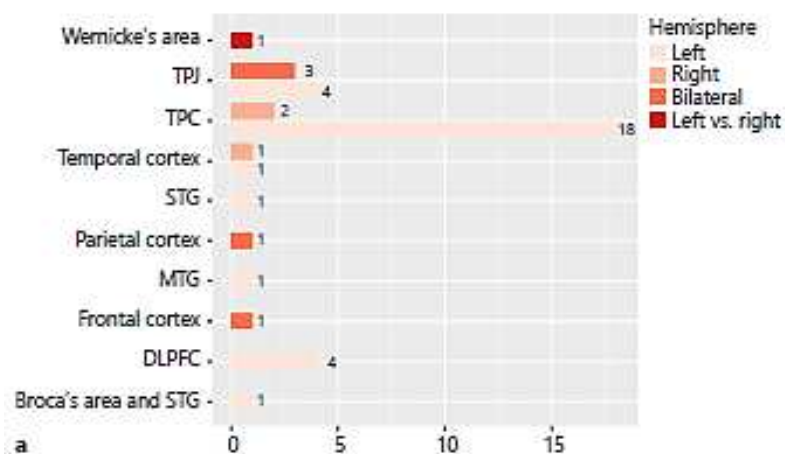


Figura 11. Il grafico descrive il numero di studi che hanno stimolato una delle seguenti aree cerebrali: l'area di Wernicke, la corteccia temporo-parietale (TPC) o giunzione temporo-parietale (TPJ), la corteccia temporale, il giro temporale superiore (STG), la corteccia parietale, il giro temporale medio (MTG), la corteccia frontale, la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC) e l'area di Broca. L'emisfero stimolato era nella maggior parte dei casi il sinistro, in alcuni il destro, in alcuni bilaterale; 1 studio ha indagato la differenza tra l'emisfero sinistro e l'emisfero destro (Fonte: adattato da Marzouk et al., 2020).

Come si può osservare dal grafico in **Figura 11** la maggior parte degli autori si è focalizzata sulla stimolazione di TPC e TPJ: si tratta di due regioni cerebrali particolarmente coinvolte nel trattamento delle allucinazioni uditive. Di fatto, però, sebbene la stimolazione di queste aree cerebrali sia efficace nel trattamento di questo sintomo, non sono emersi dati significativi rispetto al trattamento di altri sintomi positivi, come i deliri, o dei sintomi negativi (Marzouk et al., 2020).

La terza area cerebrale più studiata nel trattamento della schizofrenia con rTMS, secondo i dati della metanalisi, risulta essere la corteccia prefrontale dorsolaterale, stimolata soprattutto nell'emisfero sinistro.

L'ipotesi secondo cui la DLPFC sia un'area particolarmente implicata nel pensiero delirante è sostenuta soprattutto dalla Teoria dei due fattori di Langdon e Coltheart (2000). Gli autori ipotizzano infatti che la compromissione nel sistema di valutazione e

accettazione delle credenze, che porta a sostenere l'idea delirante, sia legato ad una compromissione di quest'area cerebrale.

Uno studio del 2010, di Prikryl e colleghi, ha cercato di valutare l'efficacia della stimolazione rTMS nel trattamento sia delle allucinazioni che del delirio, associando dunque alla stimolazione della TPC, anche la stimolazione della DLPFC. Si tratta di una stimolazione simultanea di due aree cerebrali: la stimolazione della TPC è di tipo inibitorio, mentre la stimolazione della DLPFC è eccitatoria. Tale protocollo si basa sull'idea che la TPC sia iperattiva, producendo appunto le allucinazioni uditive, e che dunque gli impulsi inibitori siano funzionali a ristabilire un equilibrio nel sistema della percezione del linguaggio (Shergill et al., 2000). Nella schizofrenia la DLPFC risulta essere, invece, ipoattiva provocando così un minor controllo degli stati emozionali e del pensiero: in questo caso, l'eccitazione è funzionale a modulare il rilascio di dopamina – la cui carenza genera i sintomi positivi – in strutture più profonde, quali il sistema mesolimbico e mesostriatale (Keck et al., 2002). È stato inoltre ipotizzato che alla base dei sintomi schizofrenici possa esserci uno squilibrio nel sistema dei neurotrasmettitori dopaminergici fronto-temporali, e che dunque un intervento di stimolazione magnetica in entrambe queste due aree possa essere più efficace rispetto all'intervento in una singola regione (Prikryl et al., 2009).

Lo studio coinvolgeva un unico paziente di 35 anni, che soffriva di schizofrenia da 6 anni. Il disturbo del paziente era caratterizzato da deliri e allucinazioni di tipo paranoico ed era stato trattato fin a quel momento, senza particolari miglioramenti, con Paliperidone. Il trattamento con rTMS è stato suddiviso in tre settimane di stimolazione di controllo con bobina *sham* e tre ulteriori settimane di stimolazione vera e propria; inoltre, il decorso della sintomatologia del paziente è stato valutato tramite scala *PANSS* all'inizio del protocollo, dopo la fine del trattamento di controllo e alla fine del trattamento sperimentale. La potenza di stimolazione era pari al 110% del valore MT, e il protocollo prevedeva che la stimolazione eccitatoria, pari a 10 Hz, della DLPFC sinistra fosse seguita a distanza di 5 minuti dalla stimolazione inibitoria, pari a 0.9 Hz, della TPC sinistra, entrambe generate da una bobina a farfalla. La stimolazione eccitatoria prevedeva un totale di 1500 impulsi, mentre quella inibitoria 1080, a cui il paziente era sottoposto una volta al giorno, per cinque giorni a settimana, per tre settimane.

I risultati su scala *PANSS*, in seguito al trattamento con rTMS, hanno dimostrato un netto miglioramento nei sintomi del paziente, soprattutto quelli positivi (riduzione del 50%). È stata registrata, infatti, una completa scomparsa delle allucinazioni uditive, una riduzione dei pensieri deliranti, un significativo calo di sospettosità e paranoia, e un discreto miglioramento anche dal punto di vista dei sintomi negativi (Prikryl et al., 2010).

Un altro studio più recente, che ha dimostrato l'efficacia della stimolazione magnetica della DLPFC in pazienti schizofrenici con pensieri deliranti, è stato proposto da Georgios e Marianna nel 2020. Lo studio, anche in questo, ha coinvolto un singolo paziente di 21 anni con disturbo schizofrenico caratterizzato da convinzioni deliranti di persecuzione. Il paziente mostrava un forte rifiuto nell'assunzione di antipsicotici per via orale, e per questo motivo gli era stata proposta la rTMS come alternativa. Il trattamento prevedeva 30 sessioni giornaliere di rTMS bilaterale con protocollo *Theta Burst* eccitatorio, con impulsi di 50 Hz, sulla DLPFC sinistra e protocollo *Theta Burst* inibitorio, con impulsi di 1 Hz sulla DLPFC destra. Il paziente mostrò una completa remissione dei sintomi per i due mesi successivi alla stimolazione, continuando a non assumere antipsicotici.

Sebbene entrambi questi studi abbiano dato ottimi risultati, quali ad esempio l'utilità di una stimolazione simultanea in più regioni cerebrali o della stimolazione della DLPFC, si tratta di dati estremamente limitati, che possono però costituire un importante punto di partenza per ricerche future, con un campione più ampio che permetta di avere dei risultati più concreti e generalizzabili (Prikryl et al., 2010).

Uno studio interessante, del 2012, di Jin e colleghi ha cercato di analizzare l'efficacia della stimolazione magnetica sulla DLPFC in pazienti schizofrenici, valutando i differenti effetti della stimolazione solo sulla corteccia parietale (PC) e solo sulla corteccia frontale (FC).

Si tratta di uno studio in doppio cieco, con gruppi di controllo, che coinvolge 78 pazienti con disturbo schizofrenico. I pazienti coinvolti sono stati assegnati casualmente a uno dei quattro gruppi: al gruppo di stimolazione bilaterale della corteccia frontale, o al gruppo di stimolazione bilaterale della corteccia parietale, o ai rispettivi gruppi di controllo.

Un'innovazione proposta in questo studio è che la frequenza di stimolazione non è preimpostata, ma varia di paziente in paziente in base al valore della frequenza delle onde *alpha* nel tracciato ECG rilevato all'inizio del trattamento, a metà trattamento e a fine trattamento. Il valore, che variava tra individuo ed individuo, si aggirava comunque tra

gli 8 e i 13 Hz. Inoltre, la potenza di stimolazione era calcolata considerando l'80% del valore MT di ciascun paziente. Il trattamento prevedeva che la stimolazione fosse somministrata 4 secondi per minuto, per un totale di 20 minuti consecutivi, una volta al giorno, per un totale di 10 giorni.

La sintomatologia dei pazienti è stata valutata all'inizio, a metà e alla fine del protocollo tramite *PANSS*, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *Montgomery & Åsberg*, 1979), *Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)*, *Barnes TR* 1989), e *Simpson-Angus Scale (SAS)*, *Simpson GM & Angus JW* 1970).

I risultati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un significativo miglioramento dei sintomi, soprattutto quelli positivi, ma vi è stato un effetto importante anche su quelli negativi. Sono emerse, infatti, differenze significative nei risultati delle varie scale tra i pazienti appartenenti al gruppo sperimentale e i pazienti appartenenti al gruppo di controllo. Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra gli effetti determinati dalla stimolazione della corteccia frontale e quelli successivi alla stimolazione della corteccia parietale. Gli autori hanno concluso che entrambe le regioni possano essere considerate delle aree importanti verso cui dirigere la stimolazione magnetica durante il trattamento della schizofrenia, ottenendo effetti significativi sia nei sintomi positivi che negativi.

6.4. La paziente di Park Villa Napoleon

Il caso clinico che andrò ad illustrare riguarda il trattamento con rTMS di una paziente schizofrenica, avvenuto nel 2021 presso la Casa di cura Park Villa Napoleon di Preganziol (TV), clinica in cui ho svolto la mia esperienza di tirocinio.

La paziente in questione è una donna di 30 anni, con una grave forma di disturbo schizofrenico caratterizzato da allucinazioni uditive di natura persecutoria e deliri paranoidei. Il primo episodio psicotico si è presentato intorno ai 22 anni, ma l'acutizzazione del disturbo è avvenuta 3 anni dopo, rendendo necessario anche il primo Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO) e successivamente il primo ricovero nella clinica.

La sintomatologia della paziente è caratterizzata da allucinazioni uditive e deliri di natura persecutoria: è infatti convinta che forze esterne controllino i suoi pensieri, influenzino i suoi discorsi e vogliano nuocerle. Sono presenti idee fisse di contenuto bizzarro, discorsi

disorganizzati e incoerenti, e un atteggiamento fatuo. Presenta un umore espanso e altalenante, caratterizzato anche da scoppi d'ira e crisi di pianto; le allucinazioni inoltre determinano spesso un atteggiamento aggressivo nei confronti degli altri. Con minor frequenza sono presenti anche allucinazioni visive persecutorie, e deliri parassitari.

Nel 2016 il disturbo è divenuto cronico, portando la paziente a diversi ricoveri, probabilmente anche a causa del fatto che, da un lato, la terapia farmacologica non era risultata sufficientemente efficace, dall'altro gli episodi psicotici erano ingestibili per la famiglia, rendendo complessa l'assistenza domiciliare. Per tali motivi, cinque anni dopo, nel corso del sesto ricovero presso la clinica, le è stato proposto il trattamento con rTMS.

6.4.1. Protocollo rTMS utilizzato

La stimolazione magnetica proposta alla paziente è una stimolazione di tipo inibitorio, formata da impulsi di 1 Hz diretti alla giunzione temporo-parietale sinistra (TPJ; **Figura 12**).

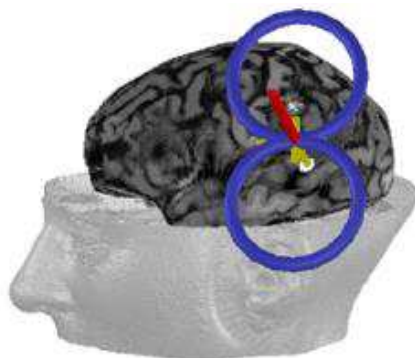


Figura 12. L'immagine rappresenta il posizionamento della bobina magnetica a farfalla sulla TPJ sinistra (Fonte: adattato da Thomas et al., 2019).

La scelta di dirigere la stimolazione verso quest'area cerebrale è legata alla volontà di intervenire, tramite rTMS, soprattutto sulle allucinazioni uditive della paziente.

La TPJ è infatti una regione cerebrale fortemente connessa con la corteccia uditiva primaria e secondaria: si tratta di strutture cerebrali che risultano essere eccessivamente attive nel momento in cui compaiono le allucinazioni uditive. Gli impulsi magnetici inibitori hanno lo scopo di ridurre l'ipereccitazione legata a queste regioni cerebrali, determinando così un maggior controllo sulla percezione e interpretazione dei suoni (Bais et al., 2014).

Il protocollo utilizzato prevedeva che la paziente fosse sottoposta ad un'unica seduta giornaliera della durata di 20 minuti in cui, tramite bobina a farfalla, venivano rilasciati

in un unico treno 1200 impulsi continui. Sono state previste un totale 15 sedute consecutive, e successive sedute di richiamo.

All'inizio del trattamento, tramite stimolazione della corteccia motoria sinistra, con impulsi singoli, sono stati indotti nella paziente dei potenziali motori evocati, allo scopo di valutare il valore della soglia motoria. Successivamente, considerando il 90% di questo valore MT, è stata calcolata la potenza di stimolazione. Tale procedimento è stato poi ripetuto a metà trattamento, ovvero all'ottava seduta, rilevando un calo del valore MT, cambiamento non significativo a livello diagnostico, ma che ha portato ad una riduzione della potenza di stimolazione.

Nel corso delle sedute la paziente ha manifestato grande agitazione psicomotoria, riferendo ansia e preoccupazione per il trattamento, e rendendo spesso difficile la procedura. In molte sedute non è stato, infatti, possibile raggiungere il valore di potenza di stimolazione calcolato, in quanto la paziente riferiva fastidi inconsueti già a potenze di stimolazione bassi. Inoltre, l'irrequietezza motoria ha reso complesso il mantenimento della bobina esattamente al di sopra della regione cerebrale trattata.

Durante il ricovero e il trattamento la paziente ha continuato ad assumere la terapia farmacologica, costituita da antipsicotici tipici e atipici, ansiolitici e neurolettici.

6.4.2. Risultati

La paziente ha portato a termine tutte e 15 le sedute, ma si è rifiutata di proseguire con quelle di richiamo: ne sono state eseguite solo due dopo 20 giorni dalla fine del trattamento, poi nuovamente sospese per la volontà della paziente di dimettersi.

All'inizio del ricovero la paziente è stata sottoposta alla scala *PANSS* e la sua sintomatologia è stata valutata da uno psichiatra tramite la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS, Overall & Gorham, 1962). Alla scala *PANSS* risultava un punteggio di 122, ovvero un disturbo schizofrenico grave. I punteggi più elevati riguardavano i sintomi positivi, in cui troviamo deliri e allucinazioni gravi, e una disorganizzazione concettuale estremamente grave. Per quanto riguardava invece i sintomi negativi, le problematiche principali riguardavano l'organizzazione del pensiero e i rapporti relazionali. Nella sottoscala della psicopatologia generale sono stati valutati invece come gravi i manierismi, la perdita di consapevolezza di malattia, la preoccupazione e la bizzarria del pensiero. In merito invece alla BPRS il punteggio totale era pari a 113, e i sintomi indicati come molto

gravi le allucinazioni, l'elevazione del tono dell'umore, il comportamento bizzarro e la disorganizzazione concettuale. Risultavano gravi anche lo stato ansioso e la presenza di manierismi. Al contrario, non sono emersi sintomi depressivi, rischio suicidario o disorganizzazione.

I punteggi ad entrambe le scale alla fine del ricovero dimostrano un netto miglioramento del disturbo. La scala *PANSS* presenta infatti una discreta diminuzione di tutti i sintomi, con, in particolare, un miglioramento nell'intensità delle allucinazioni e dei deliri. Mentre nella scala *BPRS*, il punteggio si è quasi dimezzato, con un valore pari a 67: l'unico sintomo che rimane moderatamente grave è la disorganizzazione concettuale. Si registra invece una scomparsa di ostilità, grandiosità e sospettosità con un netto miglioramento della cooperazione.

Di fatto i dati emersi dimostrerebbero un'efficacia del trattamento proposto, ma è complesso determinare se tale miglioramento sia conseguente alla stimolazione rTMS, al trattamento psicofarmacologico o all'ospedalizzazione: si può ipotizzare che sia una conseguenza tutti e tre gli interventi. È inoltre fondamentale considerare che, sebbene il protocollo rTMS sia stato portato a termine e sia, su base teorica, una proposta trattamentale efficace, vi sono state una serie di difficoltà durante la procedura che non hanno permesso di gestirla nel migliore dei modi. Un altro aspetto da considerare è l'impatto che questo tipo di trattamento ha avuto sulla paziente, che ha affrontato con difficoltà la terapia, spesso manifestando diffidenza e agitazione.

CONCLUSIONI

Come più volte ribadito nel corso di questo elaborato, il delirio è un costrutto complesso, che si manifesta in diverse forme, e che è correlato a diverse problematiche. Sono state infatti associate a tale disturbo sia anomalie a livello cerebrale, sia *deficit* cognitivi, mettendo in luce anche come possa essere particolarmente invalidante per i pazienti (Butler & Braff, 1991).

Inoltre, un altro aspetto che rende difficile la totale comprensione di tale disturbo è il numero limitato di ricerche in merito. Si tratta infatti di una patologia non molto diffusa (Coltheart et al., 2011), e gli studi a riguardo si sono concentrati principalmente sugli aspetti cognitivi del delirio, prestando minor attenzione ai fattori scatenanti, anche da un punto di vista neurobiologico, o i fattori che distinguono il manifestarsi dei diversi sottotipi di delirio (Garety & Freeman, 2013).

Tale conoscenza ridotta del disturbo si ripercuote inevitabilmente sul trattamento, in quanto vi è un numero limitato di proposte terapeutiche, che molto spesso risultano anche inefficaci. La terapia di prima linea, che prevede la somministrazione di antipsicotici, è di fatto caratterizzata da molti effetti collaterali che portano i pazienti a sospendere il trattamento prima che sia realmente efficace (Opler et al., 1995).

La psicoterapia invece, che è comunque considerata una terapia di supporto, risulta spesso complessa e intollerabile per i pazienti deliranti, che sono reticenti a collaborare e disinteressati a mettere in discussione le proprie teorie deliranti (Brehm, 1966).

Le ricerche in merito all'utilizzo di strumenti alternativi per il trattamento del delirio, sebbene siano limitate, hanno presentato risultati promettenti. In particolare, l'utilizzo della rTMS, da tempo studiata per il trattamento della schizofrenia con buoni risultati (Hoffman et al., 1999; Hoffman et al., 2003), potrebbe essere di fatto una proposta terapeutica efficace.

Le ricerche in merito all'utilizzo di questo strumento nel trattamento del delirio sono sostanzialmente inesistenti, ma gli effetti che ha dimostrato nella sintomatologia delirante dei pazienti con disturbo schizofrenico costituiscono un dato degno di nota (Prikryl et al., 2010; Jin et al., 2012).

Di fatto però una delle principali difficoltà nel considerare la rTMS come un valido trattamento per il delirio è che vi è una ridotta conoscenza dei meccanismi cerebrali che

determinano tale disturbo, ed è dunque complicato individuare quale area dovrebbe essere stimolata o quali processi cerebrali dovrebbero essere eccitati o inibiti.

Inoltre, la rTMS stessa è uno strumento complesso e innovativo, di cui molto spesso non si conoscono le potenzialità. Ciò è dovuto anche al fatto che, essendo oggetto di ricerche recenti, non vi sono molti studi in merito, e la maggior parte dei lavori pubblicati si concentra principalmente sull'utilizzo di questo approccio come trattamento per il disturbo depressivo o da abuso di sostanze, senza considerare la possibile applicazione ad altre psicopatologie (Hallett, 2007). Pertanto, sostenere che la rTMS sia un trattamento efficace per il delirio è un'affermazione ad oggi prematura, in quanto non vi sono un numero sostanziale di ricerche che hanno studiato tale proposta, ma gli studi sulla schizofrenia e le scoperte in merito alla neuroanatomia del delirio, che individuano nella DLPFC l'area principalmente coinvolta nello sviluppo del disturbo (Langdon & Coltheart, 2000), pongono le basi per future ricerche e approfondimenti in merito.

Di fatto, essendo priva di effetti collaterali e avendo dimostrato risultati a lungo termine nel trattamento di altri disturbi, individuare nella rTMS una proposta terapeutica valida per il trattamento del delirio potrebbe essere un'importante alternativa terapeutica da considerare nella pratica clinica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Abdel-Hamid, M., & Brüne, M. (2008). Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Current Psychiatry Reports*, 10(3), 229–234.
- Aglioti, S., Smania, N., Manfredi, M., & Berlucchi, G. (1996). Disownership of left hand and objects related to it in a patient with right brain damage. *Neuroreport*, 8(1), 293–296.
- Alford, B. A., & Beck, A. T. (1994). Cognitive therapy of delusional beliefs. *Behaviour Research and Therapy*, 32(3), 369–380.
- Alonso, P., Menchón, J. M., Segalàs, C., Jaurrieta, N., Jiménez-Murcia, S., Cardoner, N., Labad, J., Real, E., Pertusa, A., & Vallejo, J. (2008). Clinical implications of insight assessment in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 49(3), 305–312.
- American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Edition) (DSM-III). *Washington DC*.
- American Psychiatric Association. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders; revised (DSM-III-R). *Washington DG*.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5. ed). *American Psychiatric Publishing*.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784–788.
- Andreasen, N.C., (1984). The scale for the assessment of positive symptoms. *University of Iowa Press*, Iowa City.
- Andreou, C., Wittekind, C. E., Fieker, M., Heitz, U., Veckenstedt, R., Bohn, F., & Moritz, S. (2017). Individualized metacognitive therapy for delusions: A randomized controlled rater-blind study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 56, 144–151.
- Antrobus, M., & Bortolotti, L. (2016). Depressive delusions. *Filosofia Unisinos / Unisinos Journal of Philosophy*, 17(2), 192–201.
- Arnold, K., & Vakhrusheva, J. (2016). Resist the negation reflex: Minimizing reactance in psychotherapy of delusions. *Psychosis*, 8(2), 166–175.
- Ashraf, N., Antonius, D., Sinkman, A., Kleinhaus, K., & Malaspina, D. (2011). Fregoli syndrome: An underrecognized risk factor for aggression in treatment settings. *Case reports in psychiatry*, 2011.
- Baer L., Jenike M.A., Ricciardi J.N., et al. ,1990. Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*.;47(9):826-830.
- Baer, L., Jenike, M. A., Ricciardi, J. N., II, H., AD, S., & RJ, M. (1990). Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 47(9), 826–830.
- Bais, L., Vercammen, A., Stewart, R., van Es, F., Visser, B., Aleman, A., & Knegtering, H. (2014). Short- and long-term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic

- stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 9(10), e108828.
- Ballerini, A., & Stanghellini, G. (1989). Phenomenological questions about obsession and delusion. *Psychopathology*, 22(6), 315–319.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84(2), 191.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Barnes TR (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*. 154 (5): 672–6.
- Barnes, T.R.E., Buckley, P., & Schulz, S.C. (2003). Treatment-resistant schizophrenia. In: S.R. Hirsch & D.L. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 489–516). Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing
- Barr, M. S., Farzan, F., Wing, V. C., George, T. P., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *International Review of Psychiatry*, 23(5), 454–466.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. (1996) BDI-II Manual. *The Psychological Corporation*.
- Bell, D. (2003). *Paranoia: Ideas in Psychoanalysis*. Icon Books: Cambridge.
- Bellamoli, E., Manganotti, P., Schwartz, R. P., Rimondo, C., Gomma, M., & Serpelloni, G. (2014). rTMS in the Treatment of Drug Addiction: An Update about Human Studies. *Behavioural Neurology*, 2014, 1–11.
- Bentall, R. P. (1995). Brains, biases, deficits and disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 167(2), 153–155.
- Bentall, R. P., & Kaney, S. (1989). Content specific information processing and persecutory delusions: An investigation using the emotional Stroop test. *British Journal of Medical Psychology*, 62(4), 355–364.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21(8), 1143–1192.
- Berrios, G. E. (1991). Delusions as “wrong beliefs”: A conceptual history. *The British Journal of Psychiatry*, 159(S14), 6–13.
- Bersani, F. S., Minichino, A., Enticott, P. G., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., Raccah, R. N., Salviati, M., Delle Chiaie, R., Bersani, G., Fitzgerald, P. B., & Biondi, M. (2013). Deep Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment for Psychiatric Disorders: A Comprehensive Review. *European Psychiatry*, 28(1), 30–39.
- Berson, R. J. (1983). Capgras Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 140, 969-978.
- Bick, P. A. (1984). The syndrome of intermetamorphosis. *The American journal of psychiatry*.

- Blackwood, N. J., Howard, R. J., Bentall, R. P., & Murray, R. M. (2001). Cognitive Neuropsychiatric Models of Persecutory Delusions. *American Journal of Psychiatry*, *158*(4), 527–539.
- Blakemore, S.-J., Oakley, D. A., & Frith, C. D. (2003). Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia*, *41*(8), 1058–1067.
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., & Daskalakis, Z. J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, *391*(10131), 1683–1692.
- Bömmner, I., & Brüne, M. (2006). Social cognition in “pure” delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, *11*(5), 493–503.
- Boutros, N. N., Lisanby, S. H., Tokuno, H., Torello, M. W., Campbell, D., Berman, R., Malison, R., Krystal, J. H., & Kosten, T. (2001). Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry*, *49*(4), 369–373.
- Breen, N., Caine, D., & Coltheart, M. (2001). Mirrored-self misidentification: Two cases of focal onset dementia. *Neurocase*, *7*(3), 239–254.
- Brehm, J. W. (1966). *A theory of psychological reactance*.
- Brockington, I. (1991). Factors Involved in Delusion Formation. *British Journal of Psychiatry*, *159*(S14), 42–45.
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, *77*(3), 305–327.
- Butler, R. W., & Braff, D. L. (1991). Delusions: A Review and Integration. *Schizophrenia Bulletin*, *17*(4), 633–647.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., & Murray, R. M. (1997). Premorbid Social Functioning in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Similarities and Differences. *American Journal of Psychiatry*, *154*(11), 1544–1550.
- Capgras, J., & Reboul-Lachaux, J. (1923). L’illusion des “sosies” dans un delire systematisè. *Bulletin de la Societe de Medecine Mentale*, *11*, 6–16. Translated by Ellis, H. D., Whitley, J., & Luaut_e, J-P. *History of Psychiatry*, 1994, *5*, 134–137.
- Cermolacce, M., Sass, L., & Parnas, J. (2010). What is bizarre in bizarre delusions? A critical review. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(4), 667–679.
- Chung, A. K., & Chua, S. (2011). Effects on prolongation of Bazett’s corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, *25*(5), 646–666.
- Cohen, D., & Consoli, A. (2006). Production of supernatural beliefs during Cotard’s syndrome, a rare psychotic depression. *Behavioral and Brain Sciences*, *29*(5), 468–470.
- Coltheart, M. (2010). The neuropsychology of delusions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*(1), 16–26.

- Coltheart, M. (2011). The mirrored-self misidentification delusion. *Neuropsychiatry*, *1*(6), 521–523.
- Coltheart, M. (2013). On the Distinction between Monothematic and Polythematic Delusions. *Mind & Language*, *28*(1), 103–112.
- Coltheart, M., Cox, R., Sowman, P., Morgan, H., Barnier, A., Langdon, R., Connaughton, E., Teichmann, L., Williams, N., & Polito, V. (2018). Belief, delusion, hypnosis, and the right dorsolateral prefrontal cortex: A transcranial magnetic stimulation study. *Cortex*, *101*, 234–248.
- Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2007). Schizophrenia and monothematic delusions. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 642–647.
- Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2011). Delusional Belief. *Annual Review of Psychology*, *62*(1), 271–298.
- Connors, M. H., & Halligan, P. W. (2017). Belief and belief formation: Insights from delusions. In *Processes of Believing: The Acquisition, Maintenance, and Change in Creditions* (pagg. 153–165). Springer.
- Connors, M. H., & Halligan, P. W. (2020). Delusions and theories of belief. *Consciousness and Cognition*, *81*, 102935.
- Connors, M. H., Cox, R. E., Barnier, A. J., Langdon, R., & Coltheart, M. (2012). Mirror agnosia and the mirrored-self misidentification delusion: A hypnotic analogue. *Cognitive Neuropsychiatry*, *17*(3), 197–226.
- Cook, C. C. (2015). Religious psychopathology: The prevalence of religious content of delusions and hallucinations in mental disorder. *International Journal of Social Psychiatry*, *61*(4), 404–425.
- Cotard J. (1880) Du délire hypocondriaque dans une forme grave de la mélancolie anxieuse. *Ann Med Psychol*; 4: 168–174.
- Cotard J. (1888). Du délire d’énormité. *Ann Méd Psychol*; 7: 465–469.
- Courbon, P., & Fail, G. (1927). Syndrome d’ “Ilusion de Fregoli” et schizophrénie. *Bulletin de la Societe Clinique de Medecine Mentale*. Translated by Ellis, H. D., Whitley, J., & Luaut_e, J.-P. *History of Psychiatry*, 1994, 5, 134–137.
- Davies, M., & Coltheart, M. (2000). Pathologies of belief. *Mind and Language*, *15*(1).
- Davies, M., Coltheart, M., Langdon, R., & Breen, N. (2001). Monothematic delusions: Towards a two-factor account. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, *8*(2), 133–158.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). CVLT, California Verbal Learning Test: Adult Version: Manual. *Psychological Corporation*.
- Dieguez, S. (2018). Cotard Syndrome. In J. Bogousslavsky (A c. Di), *Frontiers of Neurology and Neuroscience* (Vol. 42, pagg. 23–34). S. Karger AG.
- Dingman, C. W. & McGlashan, T. H. (1989). Psychotherapy. In Bellack, A. S. (Ed.), *A clinical guide,for the treatment of schizophrenia* (pp. 263-282). *New York: Plenum Press*

- Eisen, J. L., & Rasmussen, S. A. (1993). Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Ekman, C. J., Petrovic, P., Johansson, A. G. M., Sellgren, C., Ingvar, M., & Landén, M. (2017). A History of Psychosis in Bipolar Disorder is Associated With Gray Matter Volume Reduction. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 99–107.
- Ellis, H. D., & Young, A. W. (1990). Accounting for delusional misidentifications. *The British Journal of Psychiatry*, 157(2), 239–248.
- Ellis, H. D., Luauté, J.-P., & Retterstøl, N. (1994). Delusional Misidentification Syndromes. *Psychopathology*, 27(3–5), 117–120.
- Ellis, H. D., Young, A. W., Quayle, A. H., & De Pauw, K. W. (1997). Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 264(1384), 1085–1092.
- Fahrner, E.-M. (1987). Sexual dysfunction in male alcohol addicts: Prevalence and treatment. *Archives of Sexual Behavior*, 16(3), 247–257.
- Fear, C., Sharp, H., & Healy, D. (1996). Cognitive processes in delusional disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 168(1), 61–67.
- Fear, C., Sharp, H., & Healy, D. (2000). Obsessive-Compulsive Disorder with Delusions. *Psychopathology*, 33(2), 55–61.
- Figiel, G. S., Epstein, C., McDonald, W. M., Amazon-Leece, J., Figiel, L., Saldivia, A., & Glover, S. (1998). The Use of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Refractory Depressed Patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(1), 20–25.
- Frangos, E., Athanassenas, G., Tsitourides, S., Psilolignos, P., & Katsanou, N. (1983). Psychotic depressive disorder: A separate entity? *Journal of Affective Disorders*, 5(3), 259–265.
- Freeman, D. (2008). Studying and treating schizophrenia using virtual reality: A new paradigm. *Schizophrenia bulletin*, 34(4), 605–610.
- Freeman, D., Bradley, J., Antley, A., Bourke, E., DeWeever, N., Evans, N., Černis, E., Sheaves, B., Waite, F., Dunn, G., Slater, M., & Clark, D. M. (2016). Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: Randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *British Journal of Psychiatry*, 209(1), 62–67.
- Freeman, D., Dunn, G., Startup, H., Pugh, K., Cordwell, J., Mander, H., Černis, E., Wingham, G., Shirvell, K., & Kingdon, D. (2015). Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): A parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(4), 305–313.
- Freeman, D., Garety, P. A., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: Developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine*, 31(7), 1293–1306.
- Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 41(4), 331–347.

- Freeman, D., Garety, P., Fowler, D., Kuipers, E., Dunn, G., Bebbington, P., & Hadley, C. (1998). The London-East Anglia randomized controlled trial of cognitive-behaviour therapy for psychosis IV: Self-esteem and persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 37(4), 415–430.
- Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Psychology press.
- Fritsch, G. T., & Hitzig, E. (1870). On the electrical excitability of the cerebrum. In Von Bonin, G. (Trans.), *Some papers on the cerebral cortex (1960)*. Springfield, IL: Thomas.
- Fuchs, T., Breyer, T., & Mundt, C. (A. c. Di). (2014). *Karl Jaspers' Philosophy and Psychopathology*. Springer New York.
- Garety, P. A., & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: A critical review of theories and evidence. *British journal of clinical psychology*, 38(2), 113–154.
- Garety, P. A., Everitt, B. S., & Hemsley, D. R. (1988). The characteristics of delusions: A cluster analysis of deluded subjects. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 237(2), 112–114.
- Garety, P. A., Gittins, M., Jolley, S., Bebbington, P., Dunn, G., Kuipers, E., Fowler, D., & Freeman, D. (2012). Differences in cognitive and emotional processes between persecutory and grandiose delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 629–639.
- Garety, P. A., & Freeman, D. (2013). The past and future of delusions research: From the inexplicable to the treatable. *The British Journal of Psychiatry*, 203(5), 327–333.
- Garety, P. A., Freeman, D., Jolley, S., Ross, K., Waller, H., & Dunn, G. (2011). Jumping to conclusions: The psychology of delusional reasoning. *Advances in Psychiatric Treatment*, 17(5), 332–339.
- Gipps, R. G. T., & Fulford, K. W. M. (Bill). (2004). Understanding the clinical concept of delusion: From an estranged to an engaged epistemology. *International Review of Psychiatry*, 16(3), 225–235.
- Gold, I., & Hohwy, J. (2000). Rationality and Schizophrenic Delusion. *Mind and Language*, 15(1), 146–167.
- González-Rodríguez, A., Molina-Andreu, O., Navarro Odriozola, V., Gastó Ferrer, C., Penadés, R., & Catalán, R. (2013). Delusional disorder: An overview of affective symptoms and antidepressant use. *The European Journal of Psychiatry*, 27(4), 265–276.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006–1011.
- Goodwin F, Jamison K. (1990). *Manic-Depressive Illness*. London: Oxford Univ. Press
- 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.
- Graham, G. (2010). *The Disordered Mind: An Introduction to Philosophy of Mind and Mental Illness*. London: Routledge.

- Green, C., Garety, P. A., Freeman, D., Fowler, D., Bebbington, P., Dunn, G., & Kuipers, E. (2006). Content and affect in persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology, 45*(4), 561–577.
- Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scan paths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry research, 119*(3), 271–285.
- Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. J. (2001). Processing of threat-related affect is delayed in delusion-prone individuals. *British Journal of Clinical Psychology, 40*(2), 157–165.
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., Wassermann, E. M., Post, R. M., & Murphy, D. L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *American Journal of Psychiatry, 154*(6), 867–869.
- Greenberg, D. M., & Lee, J. W. Y. (2001). Psychotic manifestations of alcoholism. *Current Psychiatry Reports, 3*(4), 314–318.
- Griffin, R. E., George A. Gross, & Teitelbaum, H. S. (1993). Delirium tremens: A review. *Journal of Osteopathic Medicine, 93*(9), 924–924.
- Grunhaus, L., Dannon, P. N., Schreiber, S., Dolberg, O. H., Amiaz, R., Ziv, R., & Lefkifker, E. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: An open study. *Biological Psychiatry, 47*(4), 314–324.
- Guy, W. (1976). Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology, 217–222*.
- Haddock, G. (1998). Individual cognitive-behavior therapy in the treatment of hallucinations and delusions. A review. *Clinical Psychology Review, 18*(7), 821–838.
- Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine, 29*(4), 879–889.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron, 55*(2), 187–199.
- Hanssen, M., Krabbendam, L., Graaf, R. D., Vollebergh, W., & Os, J. V. (2005). Role of distress in delusion formation. *The British Journal of Psychiatry, 187*(S48), s55–s58.
- Hartman, L. M., & Cashman, F. E. (1983). Cognitive–Behavioral and Psychopharmacological Treatment of Delusional Symptoms: A Preliminary Report. *Behavioural Psychotherapy, 11*(1), 50–61.
- Heilbrun, A. B. (1975). A proposed basis for delusion formation within an information-processing model of paranoid development. *British Journal of Social and Clinical Psychology, 14*(1), 63–71.
- Hemmingsen, R., Vorstrup, S., Clemmesen, L., Holm, S., Tfelt-Hansen, P., Sørensen, A. S., Hansen, C., Sommer, W., & Bolwig, T. G. (1988). Cerebral blood flow during delirium tremens and related clinical states studied with xenon-133 inhalation tomography. *The American journal of psychiatry.*

- Hemsley, D. R. (1994). A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *90*, 80–86.
- Hirstein, W. (2005). Brain fiction: Self-deception and the riddle of confabulation. *Mit Press*.
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Berman, R. M., Roessler, E., Belger, A., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (1999). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices”. *Biological psychiatry*, *46*(1), 130–132.
- Hoffman, R. E., Hawkins, K. A., Gueorguieva, R., Boutros, N. N., Rachid, F., Carroll, K., & Krystal, J. H. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, *60*(1), 49.
- Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schläfke, D., & Richter, J. (2003). Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *253*(2), 103–109.
- Hu, R. J. (2003). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). In *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (pagg. 4–8). Elsevier.
- Insel, T. R., & Akiskal, H. S. (1986). Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: A phenomenological analysis. *The American journal of psychiatry*.
- Isham, L., Griffith, L., Boylan, A.-M., Hicks, A., Wilson, N., Byrne, R., Sheaves, B., Bentall, R. P., & Freeman, D. (2021). Understanding, treating, and renaming grandiose delusions: A qualitative study. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, *94*(1), 119–140.
- Iyassu, R., Jolley, S., Bebbington, P., Dunn, G., Emsley, R., Freeman, D., Fowler, D., Hardy, A., Waller, H., Kuipers, E., & Garety, P. (2014). Psychological characteristics of religious delusions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *49*(7), 1051–1061.
- Jalali Roudsari, M., Chun, J., & Manschreck, T. C. (2015). Current Treatments for Delusional Disorder. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *2*(2), 151–167.
- Jaspers, K. (1913). *General Psychopathology*.
- Jin, Y., Kemp, A. S., Huang, Y., Thai, T. M., Liu, Z., Xu, W., He, H., & Potkin, S. G. (2012). Alpha EEG guided TMS in schizophrenia. *Brain Stimulation*, *5*(4), 560–568.
- Jordaan, G. P., & Emsley, R. (2014). Alcohol-induced psychotic disorder: A review. *Metabolic Brain Disease*, *29*(2), 231–243.
- Kafantaris, V., Coletti, D. J., Dicker, R., Padula, G., & Kane, J. M. (2001). Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *40*(12), 1448–1456.
- Kafantaris, V., Coletti, D. J., Dicker, R., Padula, G., & Kane, J. M. (2001). Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *40*(12), 1448–1456.
- Kafantaris, V., Coletti, D. J., Dicker, R., Padula, G., & Pollack, S. (1998). Are childhood psychiatric histories of bipolar adolescents associated with family history, psychosis, and response to lithium treatment? *Journal of affective disorders*, *51*(2), 153–164.

- Kähkönen, S., Kesäniemi, M., Nikouline, V. V., Karhu, J., Ollikainen, M., Holli, M., & Ilmoniemi, R. J. (2001). Ethanol Modulates Cortical Activity: Direct Evidence with Combined TMS and EEG. *NeuroImage*, 14(2), 322–328.
- Kähkönen, S., Wilenius, J., Nikulin, V. V., Ollikainen, M., & Ilmoniemi, R. J. (2003). Alcohol Reduces Prefrontal Cortical Excitability in Humans: A Combined TMS and EEG Study. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 747–754.
- Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., Ishii, S., Umino, A., & Nishikawa, T. (2007). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Fluoxetine and Paroxetine, Attenuate the Expression of the Established Behavioural Sensitization Induced by Methamphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 32(3), 658–664.
- Kaney, S., & Bentall, R. P. (1989). Persecutory delusions and attributional style. *British Journal of Medical Psychology*, 62(2), 191–198.
- Kay S. R., Fiszbein A., & Opler L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
- Keck, M. E., Welt, T., Müller, M. B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F., & Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, 43(1), 101–109.
- Keck, P. E., McElroy, S. L., Havens, J. R., Altshuler, L. L., Nolen, W. A., Frye, M. A., Suppes, T., Denicoff, K. D., Kupka, R., Leverich, G. S., Rush, A. J., & Post, R. M. (2003). Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive Psychiatry*, 44(4), 263–269.
- Kendler, K. S., Glazer, W. M., & Morgenstern, H. (1983). Dimensions of delusional experience. *The American Journal of Psychiatry*.
- King, B. H. (1990). Hypothesis: Involvement of the serotonergic system in the clinical expression of monosymptomatic hypochondriasis. *Pharmacopsychiatry*, 23(02), 85–89.
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–617.
- Knowles, R., McCarthy-Jones, S., & Rowse, G. (2011). Grandiose delusions: A review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives. *Clinical Psychology Review*, 31(4), 684–696.
- Knowles, R., McCarthy-Jones, S., & Rowse, G. (2011). Grandiose delusions: A review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives. *Clinical Psychology Review*, 31(4), 684–696.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 239–243.
- Kozak, M. J., & Foa, E. B. (1994). Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 32(3), 343–353.
- Kuhs, H. (1991). Depressive Delusion. *Psychopathology*, 24(2), 106–114.

- Kuipers, E., Garety, P., Fowler, D., Dunn, G., Bebbington, P., Freeman, D., & Hadley, C. (1997). London–East Anglia randomised controlled trial of cognitive–behavioural therapy for psychosis: I: Effects of the treatment phase. *The British Journal of Psychiatry*, *171*(4), 319–327.
- Lang, N., Hasan, A., Sueske, E., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Cortical Hypoexcitability in Chronic Smokers? A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2517–2523.
- Langdon, R., & Coltheart, M. (2000). The Cognitive Neuropsychology of Delusions. *Mind and Language*, *15*(1), 184–218.
- Langdon, R., Connaughton, E., & Coltheart, M. (2014). The Fregoli Delusion: A Disorder of Person Identification and Tracking. *Topics in Cognitive Science*, *6*(4), 615–631.
- Larivière, S., Lavigne, K. M., Woodward, T. S., Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A., & Menon, M. (2017). Altered functional connectivity in brain networks underlying self-referential processing in delusions of reference in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *263*, 32–43.
- Larøi, F., & Van der Linden, M. (2005). Metacognitions in proneness towards hallucinations and delusions. *Behaviour research and Therapy*, *43*(11), 1425–1441.
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Research Reviews*, *31*(2–3), 371–384.
- Leff, J. P., Fischer, M., & Bertelsen, A. (1976). A cross-national epidemiological study of mania. *The British Journal of Psychiatry*, *129*(5), 428–437.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., McIntyre, J. S., Charles, S. C., & Altshuler, K. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of psychiatry*, *161*(2 SUPPL.).
- Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P., McDarmont, B., Parker, G., & Gandevia, S. (1999). Double-Blind Controlled Investigation of Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, *156*(6), 946–948.
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Visual scan paths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia research*, *55*(1–2), 159–170.
- Maher, B. A. (1974). Delusional thinking and perceptual disorder. *Journal of individual psychology*, *30*(1), 98.
- Manschreck, T. C. (2000). Delusional disorder and shared psychotic disorder. *Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1243–1264.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive–compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *9*(01), 95.

- Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. A., Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(02), 217.
- Marzouk, T., Winkelbeiner, S., Azizi, H., Malhotra, A. K., & Homan, P. (2020). Transcranial magnetic stimulation for positive symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychobiology*, 79(6), 384–396.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., Sweitzer, D., Olexy, C., Weiden, P., & Strakowski, S. D. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. *American journal of Psychiatry*, 164(7), 1050–1060.
- McKay, R., Langdon, R., & Coltheart, M. (2005). “Sleights of mind”: Delusions, defences, and self-deception. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(4), 305–326.
- McNichol, R. W. (1970). *The treatment of delirium tremens and related states*. Springfield, IL: Thomas.
- Merrin, E. L., & Silberfarb, P. M. (1976). The Capgras Phenomenon. *Archives of General Psychiatry*, 33(8), 965–968.
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227–227.
- Miller, A.L., McEvoy, J.P., Jeste, D.V., & Marder, S.R. (2006). Treatment of chronic schizophrenia. In: J.A. Lieberman, T.S. Stroup & D.O. Perkins (Eds.), *Textbook of Schizophrenia* (pp. 365–381). Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167–202.
- Miller, F. T., & Chabrier, L. A. (1988). Suicide attempts correlate with delusional content in major depression. *Psychopathology*, 21(1), 34–37.
- Mizrahi, R., Bagby, R.M., Zipursky, R.B., & Kapur, S. (2005). How antipsychotics work: The patients’ perspective. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(5), 859–864.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382–389.
- Moritz, S., Veckenstedt, R., Bohn, F., Köther, U., & Woodward, T. S. (2013). *Metacognitive training in schizophrenia: Theoretical rationale and administration*.
- Mothi M, Sampson S. (2013) Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Mundt, C. (1996). [Psychotherapy of delusions]. *Der Nervenarzt*, 67(7), 515–523.
- Muñoz-Negro, J. E., & Cervilla, J. A. (2016). A Systematic Review on the Pharmacological Treatment of Delusional Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(6), 684–690.

- Musalek, M., Berner, P., & Katschnig, H. (1989). Delusional theme, sex and age. *Psychopathology*, 22(5), 260–267.
- Nasrallah, H. A. (1985). The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: A possible mechanism for schneiderian delusions in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 26(3), 273–282.
- Nussbaum, A. (1972). Faraday's law paradoxes. *Physics Education*, 7(4), 231–232.
- O'Connor, K., Stip, E., Péliissier, M.-C., Aardema, F., Guay, S., Gaudette, G., Van Haaster, I., Robillard, S., Grenier, S., Careau, Y., Doucet, P., & Leblanc, V. (2007). Treating Delusional Disorder: A Comparison of Cognitive-Behavioural Therapy and Attention Placebo Control. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(3), 182–190.
- Opler, L. A., Klahr, D. M., & Ramirez, P. M. (1995). Pharmacologic treatment of delusions. *Psychiatric Clinics of North America*, 18(2), 379–391.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, 10(3), 799–812.
- Pacherie, E., Green, M., & Bayne, T. (2006). Phenomenology and delusions: Who put the 'alien' in alien control? *Consciousness and Cognition*, 15(3), 566–577.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., D. Greenberg, B., Hampel, H., & Möller, H.-J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: Comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research*, 88(3), 163–171.
- Pargament, K. I., & Brant, C. R. (1998). Religion and coping. In *Handbook of religion and mental health* (pagg. 111–128). Elsevier.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), 233–237.
- Pelizza, L., & Pupo, S. (2013). Disturbo ossessivo-compulsivo con fenomenica psicotica: Aspetti psicopatologici e di personalità. *Rivista di Psichiatria*, 48(3), 224–233.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*.
- Perälä, J., Kuoppasalmi, K., Pirkola, S., Härkänen, T., Saarni, S., Tuulio-Henriksson, A., Viertiö, S., Latvala, A., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2010). Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *The British Journal of Psychiatry*, 197(3), 200–206.
- Peters, E. (2001). Are delusions on a continuum? The case of religious and delusional beliefs. *Psychosis and spirituality: Exploring the new frontier*, 191–207.
- Peters, E., & Garety, P. (2006). Cognitive functioning in delusions: A longitudinal analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 481–514.
- Peterson, C., Semmel, A., Baeyer, C., Abramson, L. Y., Metalsky, G., & Seligman, ME. P. (1982). The Attributional Style Questionnaire. *Cognitive Therapy and Research*, 6, 287–299.

- Piccinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C., & Wilkinson, G. (1995). Efficacy of Drug Treatment in Obsessive–Compulsive Disorder: A Meta-Analytic Review. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 166, 424–443.
- Porcher, J. E. (2016). The classification, definition, and ontology of delusion. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, 19, 167–181.
- Porta, M., Menghetti, C., Sassi, M., Brambilla, A., Defendi, S., Servello, D., Selvini, C., Eddy, C., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2011). Sindrome di Tourette e refrattarietà ai trattamenti. *Giorn Ital Psicopat*, 17, 225–233.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioural and brain sciences*, 1(4), 515–526.
- Prikryl, R., Ustohal, L., Kucerova, H. P., & Ceskova, E. (2009). Paliperidon mediated modification of cortical inhibition. *Neuroendocrinal Lett*, 30(3), 396–399.
- Prikryl, R., Ustohal, L., Prikrylova-Kucerova, H., Cermakova, I., & Ceskova, E. (2010). Effects of sequential frontotemporal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on schizophrenia. 7. *Act Nerv Super Rediviva*.
- Ramachandran, V. S., & Blakeslee, S. (1998). *Phantoms in the Brain: Human Nature and the Architecture of the Mind*. Fourth Estate.
- Robertson, G., & Taylor, P. J. (1985). Some cognitive correlates of schizophrenic illnesses. *Psychological Medicine*, 15(1), 81–98.
- Roose, S. P., Glassman, A. H., Walsh, B. T., Woodring, S., & Vital-Herne, J. (1983). Depression, delusions, and suicide. *Am J Psychiatry*, 140(9), 1159–1162.
- Ross, R. M., McKay, R., Coltheart, M., & Langdon, R. (2015). Jumping to Conclusions About the Beads Task? A Meta-analysis of Delusional Ideation and Data-Gathering. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1183–1191.
- Rossi, S., Bartalini, S., Ulivelli, M., Mantovani, A., Di Muro, A., Goracci, A., Castrogiovanni, P., Battistini, N., & Passero, S. (2005). Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57(1), 16–20.
- 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.
- Rothschild, A. J., Bates, K. S., & Syed, A. (1999). Olanzapine response in psychotic depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 60(2), 13183.
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., & Smeraldi, E. (2009). Augmentation Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Orbitofrontal Cortex in Drug-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder Patients: A Controlled Investigation. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 11(5), 23968.
- Saba, G., Verdon, C., Kalalou, K., Rocamora, J., Dumortier, G., Benadhira, R., Stamatiadis, L., Vicaut, E., Lipski, H., & Januel, D. (2006). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: A double blind sham-controlled study. *Journal of Psychiatric Research*, 40(2), 147–152.

- Savulich G., Shergill S., & Yiend J. (2012). Biased Cognition in Psychosis. *Journal of Experimental Psychopathology*, 3(4), 514–536.
- Schneider, K. (1949). The concept of delusion. *Themes and Variations in European Psychiatry*; Hirsch, SR, Shepherd, M., Eds, 33–39.
- Schneider, K. (1968). Psicopatologia clinica. In *Psicopatologia clinica* (pagg. 255–255).
- Schuckit, M. A. (2014). Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *New England Journal of Medicine*, 371(22), 2109–2113.
- Seligman, M. E., Abramson, L. Y., Semmel, A., & Von Baeyer, C. (1979). Depressive attributional style. *Journal of abnormal psychology*, 88(3), 242.
- Serruya, G., & Grant, P. (2009). Cognitive-behavioral therapy of delusions: Mental imagery within a goal-directed framework. *Journal of Clinical Psychology*, 65(8), 791–802.
- Shergill, S. S., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (1998). Auditory hallucinations: A review of psychological treatments. *Schizophrenia research*, 32(3), 137–150.
- Siddle, R., Haddock, G., Tarrier, N., & Faragher, E. B. (2002). Religious delusions in patients admitted to hospital with schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(3), 130–138.
- Simpson GM, Angus JW. (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 212:11-9.
- Sims ACP (1995) Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology (3rd edn). *W. B. Saunders, London*
- Sirgiovanni, E. (2007). Il delirio psichiatrico: Una nuova sfida per la filosofia della mente. *Psicopatologia Cognitiva*, 179-195
- Skelton, M., Khokhar, W. A., & Thacker, S. P. (2015). Treatments for delusional disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., Stubbs, B., Monaco, F., Vieta, E., & Seeman, M. V. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 757.
- Song, J., Han, D. H., Kim, S. M., Hong, J. S., Min, K. J., Cheong, J. H., & Kim, B. N. (2015). Differences in gray matter volume corresponding to delusion and hallucination in patients with schizophrenia compared with patients who have bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1211.
- Soyka, M., Naber, G., & Völcker, A. (1991). Prevalence of Delusional Jealousy in Different Psychiatric Disorders: An Analysis of 93 Cases. *The British Journal of Psychiatry*, 158(4), 549–553.
- Spitzer M. (1995). A neurocomputational approach to delusions. *Compr Psychiatry*; 36:83–105.
- Spitzer, M. (1990). On defining delusions. *Comprehensive psychiatry*, 31(5), 377–397.
- Sreeraj, V. S., Suhas, S., Parlikar, R., Selvaraj, S., Dinakaran, D., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2020). Effect of add-on transcranial

- alternating current stimulation (tACS) on persistent delusions in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 290, 113106.
- Sreeraj, V.S., Shivakumar, V., Sowmya, S., Bose, A., Nawani, H., Narayanaswamy, J.C., Venkatasubramanian, G., (2018). Online theta frequency transcranial alternating current stimulation for cognitive remediation in schizophrenia: a case report and review of literature. *J. ECT* 35 (2), 139-143.
- Stanghellini, G., & Raballo, A. (2015). Differential typology of delusions in major depression and schizophrenia. A critique to the unitary concept of “psychoses.” *Journal of Affective Disorders*, 171, 171–178.
- Startup, M., & Startup, S. (2005). On two kinds of delusion of reference. *Psychiatry Research*, 137(1–2), 87–92.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 21(15), RC157–RC157.
- Strauss, J.S. (1969). Hallucinations and delusions as points on continua function. *Archives of General Psychiatry*, 21:581-586,
- Thomas, F., Bouaziz, N., Gallea, C., Schenin-King Andrianisaina, P., Durand, F., Bolloré, O., Benadhira, R., Isaac, C., Braha-Zeitoun, S., Moulrier, V., Valero-Cabré, A., & Januel, D. (2019). Structural and functional brain biomarkers of clinical response to rTMS of medication-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients: Study protocol for a randomized sham-controlled double-blind clinical trial. *Trials*, 20(1), 229.
- Tonica Elektronik A/S (2013). MagPro Family IT-Guida per l'utente. *Tonica Elektronik A/S, Danimarca*.
- Tonica Elektronik A/S (2015). MagVita TMS Therapy- Trattamento della depressione mediante TMS con protocollo theta burst. *Tonika Elektronik A/S, Danimarca*.
- Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation between overt and covert face recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(4), 425–432.
- Troubé, S. (2012). Understanding Schizophrenic Delusion: The Role of Some Primary Alterations of Subjective Experience. *Medicine Studies*, 3(4), 233–248.
- Trower, P., & Chadwick, P. (1995). Pathways to defence of the self: A theory of two types of paranoia. *Clinical psychology: Science and practice*, 2(3), 263.
- Turkington, D., & Siddle, R. (1998). Cognitive therapy for the treatment of delusions. *Advances in Psychiatric Treatment*, 4(4), 235–241.
- Underwood, R., Kumari, V., & Peters, E. (2016). Cognitive and neural models of threat appraisal in psychosis: A theoretical integration. *Psychiatry Research*, 239, 131–138.
- Vallar, G., & Ronchi, R. (2009). Somatoparaphrenia: A body delusion. A review of the neuropsychological literature. *Experimental Brain Research*, 192(3), 533–551.
- van Bergen, A. H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M. H., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Regeer, E. J., Knapen, S. E., Riemersma-van der Lek, R. F., Schoevers, R., Stevens, A. W., Schulte, P. F. J., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N. J., Kupka, R. W.,

- Sommer, I. E. C., Ophoff, R. A., ... Boks, M. P. M. (2019). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 49(12), 2036–2048.
- Ventriglio, A., Bhugra, D., De Berardis, D., Torales, J., Castaldelli-Maia, J. M., & Fiorillo, A. (2020). Capgras and Fregoli syndromes: Delusion and misidentification. *International Review of Psychiatry*, 32(5–6), 391–395.
- Weiner, B. (1988). Attribution theory and attributional therapy: Some theoretical observations and suggestions. *British journal of clinical psychology*, 27(1), 99–104.
- Weiner, B. (1990). Searching for the roots of applied attribution theory. *Attribution theory: Applications to achievement, mental health, and interpersonal conflict*, 1–13.
- Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. (1974). Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms. *Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press. 9th ed.*
- Winokur, G. (1977). Delusional disorder (paranoia). *Comprehensive Psychiatry*, 18(6), 511–521.
- Winokur, G.; Scharfetter, C; and Angst, J. (1985c) The diagnostic value in assessing mood congruence in delusions and hallucinations and their relationship to the affective state. *European Archives of Psychiatry and Neurological Science*
- Winters, K. C., & Neale, J. M. (1983). Delusions and delusional thinking in psychotics: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 3(2), 227–253.
- Wirth, U. (1998). What is abductive inference. *Encyclopedia of semiotics*, 1–3.
- Young, A. W., Robertson, I. H., Hellawell, D. J., De Pauw, K. W., & Pentland, B. (1992). Cotard delusion after brain injury. *Psychological Medicine*, 22(3), 799–804.
- Zwanzger, P., Ella, R., Keck, M. E., Rupprecht, R., & Padberg, F. (2002). Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biological Psychiatry*, 51(7), 602–603.