



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Neuroscienze e Disturbi del Comportamento
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNeC)
Settore Scientifico Disciplinare MED-26

Magnetic Stimulation in the treatment of Addiction

IL DOTTORE

CORINNA BOLLONI

IL COORDINATORE

PROF. CARLA CANNIZZARO

IL TUTOR

DR. TOMMASO PICCOLI

CICLO XXVI

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2016

Sulle Guarigioni

*La vita è breve, l'arte è lunga, l'occasione fuggevole,
l'esperimento pericoloso, il giudizio difficile.*

*Bisogna non solo fare da sé ciò che conviene, ma che vi
cooperino altresì il malato, coloro che lo assistono e le
circostanze esterne.*

Ippocrate (460-375 a. C.)

Indice

Premessa	1
Parte prima – Introduzione	3
Capitolo 1 - <i>'The Addicted Human Brain'</i> : verso un modello teorico integrato	4
1. La neurobiologia della dipendenza	4
1.1 Il ruolo della dopamina nello sviluppo e nel mantenimento della dipendenza	5
1.2 Effetti a breve e lungo termine della dipendenza: studi di imaging funzionale	7
1.3 La neuropsicologia dell'Addiction	10
2 Addiction: profilo clinico, epidemiologia, pratiche d'intervento	12
Capitolo 2 – L'avvento degli stimolatori cerebrali	19
1. Cenni storici, Presupposti teorici e principi metodologici	19
1.1 Consensus Conference e Linee Guida	23
2. Applicazioni cliniche e Studi di efficacia	24
2.1 La TMS nel trattamento delle dipendenze	24
a. Dipendenza da Tabacco	25
b. Dipendenza da Alcol	28
c. Dipendenza da Cocaina	30
d. Le nuove dipendenze: il Gioco d'Azzardo Patologico	33
Parte seconda	38
<i>Studio sull'effetto della stimolazione magnetica transcranica profonda nella dipendenza da cocaina attraverso valutazione dell'intake e assessment psicologico fino a nove mesi.</i>	
1. Stato dell'arte e Ipotesi dello studio	39
2. Materiali e metodi	39
2.1 Soggetti	40
2.2 Procedura sperimentale	41
a. Timing	41

b. Assessment	41
c. La stimolazione profonda non invasiva ‘deepTMS’	43
2.3 Analisi statistica	44
3 Risultati	44
3.1 Dati tossicologici	45
3.2 Dati psicologici	46
4 Discussione	48
<i>Parte terza - L’avvento delle nuove dipendenze</i>	51
<i>Studio pilota di imaging funzionale e neuro navigazione integrate a stimolazione magnetica transcranica superficiale e terapia funzionale nel trattamento del GAP.</i>	
Introduzione	52
1. Stato dell’arte e Ipotesi dello studio	52
2. Materiali e metodi	53
2.1 Soggetti	53
2.2 Procedura sperimentale	54
a. Timing	54
b. Assessment	54
c. TMS classica integrata a neuronavigazione	56
3. Risultati preliminari	58
3.1 Analisi neuro funzionale (fMRI-gambling)	58
3.2 Out come psicodiagnostico	61
4. Discussione	62
Riferimenti Bibliografici	65
Appendice	90

Premessa

Fino alla fine del XX secolo i disturbi da abuso e/o dipendenza da sostanze sono stati classificati alla stregua di patologie psichiatriche in virtù di non evidenziabili substrati chimici-neurostrutturali e di un retaggio culturale stigmatizzante che li annoverava tra le condizioni dell'essere umano più deplorabili, diretta conseguenza di un atto volontario e deliberato. Tuttavia durante gli ultimi vent'anni grazie al progressivo avanzamento nelle tecniche di imaging cerebrale è stato possibile oggettivare le alterazioni anatomo-funzionali tipiche delle varie fasi della dipendenza nell'uomo. Di pari passo gli studi animali hanno permesso di elaborare dei modelli preclinici della dipendenza a supporto delle alterazioni biochimiche presenti nel cervello 'Addicted'. Le conquiste neuroscientifiche hanno permesso di elaborare una nuova teoria neurobiologica dell'Addiction con importanti implicazioni nella gestione clinica e terapeutica del paziente Addicted. Il lavoro di seguito esposto nasce dalla crescente necessità di protocolli terapeutici sempre maggiormente integrati ed efficaci nella gestione a lungo termine del soggetto dipendente. La ricerca ha quindi indagato gli effetti clinico-terapeutici nella dipendenza da cocaina e da gioco d'azzardo (*pathological gambling*) di una metodica innovativa denominata Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS). Le potenzialità della TMS si basano sull'impiego di campi elettromagnetici in grado di modulare l'attività corticale con effetti sia comportamentali che neurofisiologici. L'efficacia di tale tecnica è stata inizialmente indagata e validata negli anni '80 in ambito neuroriabilitativo. I successivi studi in campo psichiatrico e neuroevolutivo hanno dato adito ad un possibile impiego della TMS nella pratica clinica. Diversi studi preliminari nell'ambito delle dipendenze hanno avuto risultati incoraggianti nel trattamento dell'alcolismo, del tabagismo e della cocaina. Seppur con limiti metodologici tali ricerche hanno dimostrato l'efficacia della stimolazione nel produrre transitori benefici clinici nel trattamento della dipendenza da sostanze. Per rendere agevole la trattazione si è deciso di suddividere il lavoro in tre parti. Nella prima parte vengono introdotti i principi fisici e le caratteristiche metodologiche che contraddistinguono la TMS con un excursus sugli studi nei diversi ambiti riabilitativi, nella seconda parte vengono esposti i risultati dello studio portato avanti presso il servizio per le tossicodipendenze (Ser.T.) di Marsciano (Perugia, Umbria) che ha coinvolto nello

specifico soggetti dipendenti da cocaina trattati con stimolazione profonda bilaterale (deepTMS) a livello della corteccia prefrontale dorso laterale bilaterale la cui attività risulta essere disfunzionale in tali pazienti. Gli effetti del trattamento con stimolatore magnetico sono stati valutati nel tempo a livello tossicologico (intake) e clinico psicologico. Infine nella terza parte del manoscritto viene descritto lo studio pilota attualmente in corso presso il policlinico universitario Paolo Giaccone con la collaborazione del centro per i disturbi da dipendenza senza sostanza (CeDiSS) dell'ASP di Palermo in soggetti con diagnosi da gioco d'azzardo patologico che vede l'impiego integrato del neuroimaging funzionale, della terapia funzionale e della stimolazione magnetica classica a livello della corteccia prefrontale dorso-laterale destra la cui attivazione risulta alterata nei soggetti ad oggi coinvolti.

Parte prima - Introduzione

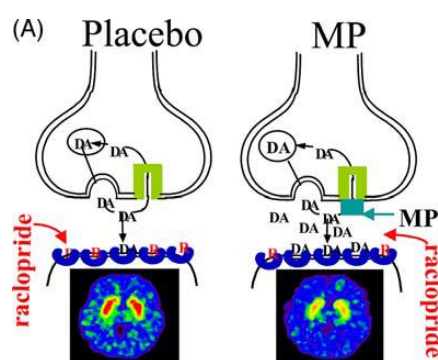
1. La neurobiologia della dipendenza

La dipendenza viene attualmente definita dal manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali (DSM-V) come una patologia cronica caratterizzata dalla progressiva perdita di controllo e compulsione all'assunzione nonostante le conseguenze negative (1), da un desiderio spasmodico (carving) di procacciamento della sostanza (2) e da sintomi psicosomatici caratterizzanti la sindrome da astinenza che portano il soggetto a necessitare di una quantità sempre maggiore di sostanza per ottenere gratificazione. Lo sviluppo della dipendenza ha un impatto lentamente devastante e ingravescente nella vita del soggetto che illudendosi di poter controllare il proprio 'vizio' si ritrova spesso a contrarre debiti, a compromettere le proprie relazioni e la stabilità lavorativa per soddisfare un desiderio psicofisico sempre più ingestibile. Il soggetto dipendente è inoltre parte ignara di un meccanismo più ampio che coinvolge la malavita e sistemi di usura che lo inseriscono in una spirale di sudditanza e allo stesso tempo di affiliazione (Alba-Ferrara et al., 2014). Alla luce delle ultime evidenze scientifiche siamo attualmente in grado di spiegare e comprendere come il soggetto mantiene il comportamento di abuso e sviluppa la dipendenza. Nello specifico viene proposto un modello neurobiopsicosociale della dipendenza che coinvolge meccanismi neurobiologici, fattori di rischio e predisponenti in interazione tra loro. Tali studi hanno primariamente dimostrato i cambiamenti a livello neurochimico a cui il cervello 'Addicted' va incontro evidenziandone anche la predisposizione, e quindi la fragilità, in termini di sensibilità al rinforzo positivo dato dalla sostanza. In tale ottica si capisce come le politiche sociali e gli interventi sanitari giochino un ruolo centrale nel mettere in atto delle strategie di educazione e prevenzione primaria trasversali all'interno della popolazione volti a rendere ogni cittadino consapevole dei propri comportamenti.

1.1 Il ruolo della dopamina nello sviluppo e mantenimento della dipendenza

Per comprendere come avviene il passaggio dalla fase di uso, o di esposizione, a quella di abuso fino a raggiungere la fase cronica della dipendenza è necessario analizzare gli effetti della sostanza dal punto di vista molecolare. Gli studi preclinici che hanno indagato gli effetti neurochimici legati all'uso di sostanze hanno dimostrato un significativo aumento dei livelli di Dopamina (DA) nello spazio extracellulare delle strutture limbiche dell'encefalo (Di Chiara e Imperetto, 1988; Koob and Bloom, 1988). Tale cambiamento nella concentrazione di Dopamina è responsabile del rinforzo positivo connesso alla prima fase di esposizione ed assunzione della sostanza definita per tale motivo 'fase acuta' dell'uso. Nello specifico durante l'uso di cocaina così come nelle altre sostanze psicostimolanti tale fase è caratterizzata dall'iniziale blocco delle molecole trasportatrici (DAT) responsabili dello smaltimento della dopamina che perciò rimane disponibile più a lungo nelle zone mesencefaliche dove viene prodotta (Nacc, AVT) generando le sensazioni di euforia e benessere esperite subito dopo l'assunzione (Volkow et al., 2004) (Figura 1). Tali

sensazioni definite 'high' generano un'associazione positiva codificata dapprima nei circuiti limbici (Insula, Amigdala, Corteccia Cingolata, Ippocampo) che fungerà da ricompensa (reward) al comportamento di assunzione (Egilmez et al., 1995). Dal punto di vista neurochimico il rilascio fasico della dopamina nel Nacc sembra quindi essere associato alle prime fasi della dipendenza e alla sensibilizzazione alla sostanza, mentre il rilascio tonico che accompagna le fasi del consumo protratto viene associato al mantenimento del comportamento di dipendenza (Hyman et al., 2006). Anche gli studi di neuroimaging nell'uomo hanno dimostrato l'alterazione nell'attività delle cellule dopaminergiche durante



(Figura 1) L'immagine mostra attraverso la PET l'effetto indotto da uno psicostimolante (metilfenidato-MP) e da un placebo: come si può osservare MP blocca i recettori di smaltimento della dopamina (DAT) determinandone un eccesso nello spazio sinaptico con conseguente sensazione di euforia direttamente correlata alla quantità di dopamina nello spazio extracellulare (Volkow et al., 2004)

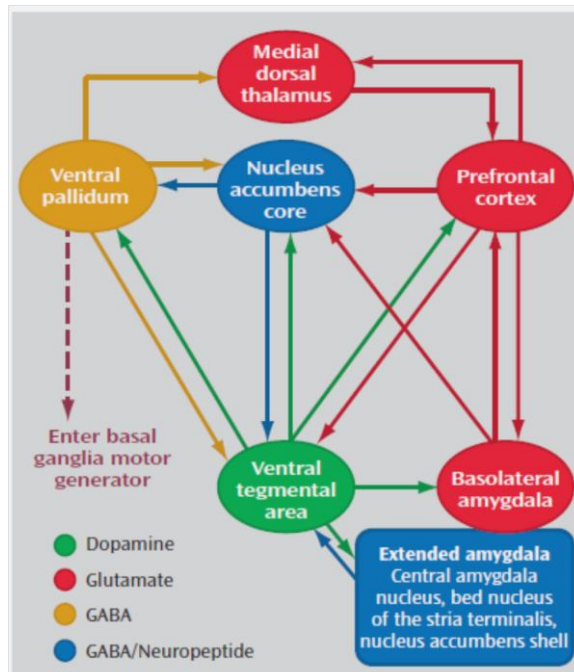
l'assunzione della sostanza e la correlazione esistente con le sensazioni di benessere esperite subito dopo (Volkow, 2004). Tuttavia tale meccanismo di reward non sembra essere più esplicativo o quanto meno esaustivo nel comprendere lo sviluppo cronico della dipendenza (Volkow et al., 2003b). Infatti con la protratta assunzione della sostanza (abuso) l'iniziale incremento di dopamina osservato nella fase acuta tende a stabilizzarsi fino a decrescere grazie a meccanismi di retro feedback che comunicano ai sistemi di produzione di DA l'eccessiva presenza nello spazio extracellulare e quindi il blocco del rilascio. D'altro canto l'esposizione prolungata nel tempo genera una insensibilità recettoriale alla DA (minor rilascio di dopamina) il cui effetto clinico è una progressiva tolleranza alla sostanza (Volkow et al., 1997). L'abusatore cronico di fatto non esperisce più la sensazione di benessere che aveva memorizzato e ha altresì bisogno di incrementare le dosi sviluppando un comportamento compulsivo di condizionamento alla sostanza. Di conseguenza l'effetto di rinforzo cronico non è più dato dalle sensazioni di euforia ma dalla capacità della sostanza di interferire con i sistemi di valore del soggetto (saliencia), creando associazioni mnesiche (habit) che in ultima analisi determinano la compulsione alla ricerca e assunzione di droga (Melis et al., 2005; Koob et al., 2010; Volkow, 2004; Diana, 2011). In altri termini la visione attuale del ruolo della dopamina nello sviluppo della dipendenza shifta da quello di semplice 'reward' a quello di neuro modulatore delle funzioni cognitive responsabili del comportamento di dipendenza. Tale modello spiegherebbe il comportamento d'abuso del soggetto che continua ad assumere droga sebbene questa non sia più percepita come piacevole, attraverso la disregolazione di complessi circuiti neurali modulati dalla disponibilità di Dopamina nel cervello e responsabili di funzioni cognitive superiori quali, il consolidamento delle memorie, l'analisi della saliencia dello stimolo ambientale, la capacità predittiva e di modulazione del rinforzo e infine la capacità di inibire il comportamento (Goldstein and Volkow, 2002; Volkow, 2007;). Tale cambiamento di prospettiva porta a ridefinire la dipendenza come una patologia neurobiologica con importanti ripercussioni sul piano degli interventi terapeutici e di politiche sanitarie.

1.2 Effetti a breve e lungo termine della dipendenza: studi di neuroimaging funzionale

I recenti progressi raggiunti nelle tecniche di visualizzazione cerebrale hanno permesso di studiare l'attività cerebrale in vivo nelle diverse fasi dello sviluppo della dipendenza (Feil et al., 2010). Questo ha portato ad identificare i correlati neuro anatomici sottostanti la fase di intossicazione acuta, quella di astinenza e quella di dipendenza cronica così da creare un modello degli affetti a breve e lungo termine che l'abuso cronico di sostanze ha a livello neurologico. In generale ciò che emerge dagli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) è un complesso ed esteso circuito neuronale de-attivato nei soggetti Addicted che coinvolge le aree cerebrali deputate all'analisi dello stimolo in termini di ricompensa (reward) e salienza, quelle che orientano il comportamento sulla base della motivazione (drive) e il coinvolgimento delle aree responsabili del controllo e inibizione della risposta ognuna in connessione reciproca con l'altra tramite sistemi di proiezioni cortico-sottocorticali (Volkow, 2004; Feil et al., 2010). Più nello specifico la tomografia ad emissione di positroni (PET) ha evidenziato un differente coinvolgimento delle aree cerebrali quantificandolo in termini di metabolismo cellulare (Volkow et al., 1992a/b) (Figura 2). Quello che si osserva nella fase acuta di intossicazione è una riduzione dei recettori dopaminergici D2 nello striato ventrale (AVT) che sembra permanere fino alla fase di detossificazione con effetti duraturi nel tempo fino a 6 mesi dall'ultima assunzione (Volkow et al, 2007; Bolla et al., 2003) (Figura 3). Dal momento che tali recettori sono gli stessi coinvolti nella risposta (reward) agli stimoli naturali positivi (Sesso, cibo, esperienze positive) si è ipotizzato che la minor sensibilità ai rinforzi naturali osservata nei soggetti addicted e la ipersensibilità ai cue connessi alla sostanza siano dovute al progressivo impoverimento recettoriale e alla minor disponibilità di dopamina nello spazio extracellulare come dimostrato dai reperti strumentali nei soggetti abusatori (Volkow et al., 2007). In questi studi sperimentali si è osservato che quando gli abusatori osservano immagini di stimoli connessi alla sostanza c'è un incremento dei livelli di DA solo nello striato dorsale e non in quello ventrale dove il Nucleus Accumbens è localizzato. Sulla base di tali evidenze si è ipotizzato il coinvolgimento dello striato ventrale nella fase iniziale acuta della dipendenza necessario a rendere saliente l'esperienza

soggettiva e creare il rinforzo positivo (reward) mentre la successiva attivazione selettiva dello striato dorsale in risposta agli stimoli relativi alla sostanza sarebbe funzionale alla messa in atto di comportamenti utili al procacciamento della sostanza in un meccanismo di apprendimento condizionato (Vanderschuren et al., 2004). Tale interpretazione è coerente con il ruolo svolto dallo striato dorsale nella selezione e nel mantenimento degli *habit motori* (Jog et al., 1999) (exploitation) a differenza dello striato ventrale che sarebbe indispensabile nella prima fase di valutazione dello stimolo ambientale al fine di creare le associazioni necessarie al mantenimento del comportamento di ricerca (exploration). Il pattern di risposte condizionate che si viene a creare nel cervello Addicted è rinforzato dalla attivazione del nucleo caudato e del putamen durante la fase di desiderio smanioso (craving) come dimostrato dal metabolismo cellulare (BOLD) (Breiter et al., 1997, 1999; Drummond, 1995). Il ruolo dello striato dorsale nell'esposizione cronica alla cocaina è attualmente dimostrata da differenti studi clinici e preclinici (Robbins et al., 1999), tuttavia lo sviluppo del comportamento di dipendenza coinvolge anche sistemi corticali superiori responsabili del controllo dell'impulso e delle capacità decisionali connesse alle capacità prospettive di anticipazione delle

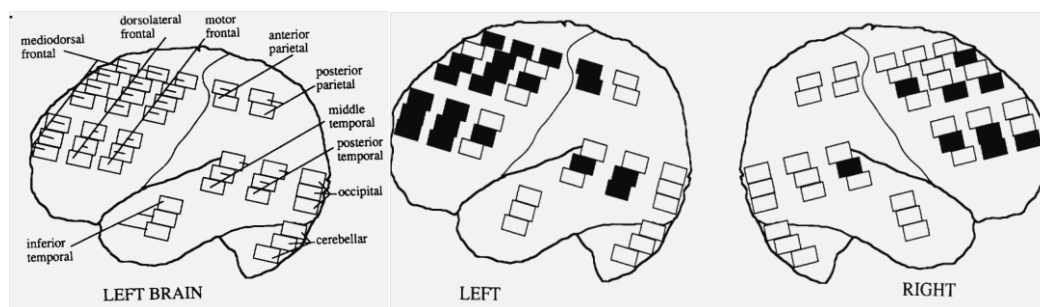
conseguenze. Nello specifico nella fase cronica della dipendenza si osserva una disregolazione a livello delle cortecce prefrontale (CPF) con un ipometabolismo a livello della corteccia prefrontale dorso laterale (CPFdl), orbito-frontale (COF) e del cingolato anteriore (aCC) (Goldstein et al., 2002) coinvolti tramite le proiezioni limbiche nei processi di valutazione della salienza e



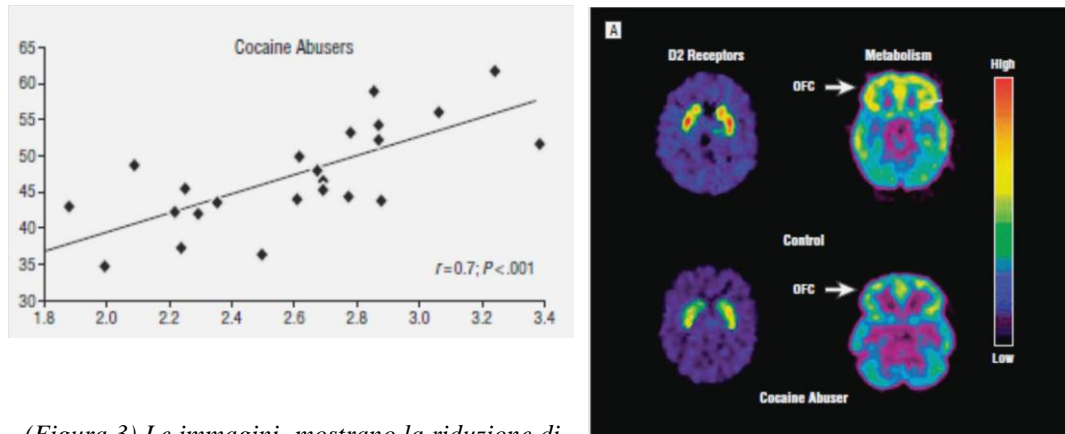
conseguente modulazione della risposta comportamentale nonché dei meccanismi associativi (Wolkow et al. 2003a; 2004; Kalivas et al., 2005, figura sopra). Nello specifico, le alterazioni nelle strutture prefrontali dell'encefalo con particolare coinvolgimento delle zone ventro-mediali (CPFvm) determina quella che viene

definita ‘cecità per il futuro’ (Bechara et al., 2002b) ovvero l’incapacità del soggetto Addicted di prevenire conseguenze negative inibendo il comportamento disadattivo ovvero il *drug-seeking behavior* cioè la ricerca della sostanza (Wolkow et al., 2000; 2004; Everitt et al., 2008; Feil et al., 2010).

Inoltre tali strutture veicolano le funzioni cognitive superiori, quali la capacità decisionale e di pianificazione che risultano perciò compromesse nei soggetti dipendenti (Fukui et. al; 2005). Di conseguenza il soggetto addicted è portato a ‘sopravalutare’ gli stimoli correlati alla sostanza reagendo (fisiologicamente) in modo ipersensibile (insensibilità al DA) e sottovaluta gli stimoli che fungono da rinforzo naturale mettendo in atto una condotta compulsiva incapace di essere inibita (Goldstein et al., 2002). La dipendenza cronica sarebbe quindi l’esito di un *neuroadattamento* diffuso che origina nella disregolazione del sistema dopaminergico mesencefalico caratteristico della fase acuta e si sviluppa e mantiene a livello corticale superiore (CPF) coinvolgendo un network di aree interconnesse dai fasci di proiezione striatali-mesencefalici-corticali (Jentsch et al., 1999; Spiga et al, 2008; Diana et al., 2011).



(Figura 2) In alto viene riportato lo studio che ha indagato tramite PET (FDG) le attivazioni cerebrali di 21 soggetti cocainomani cronici in fase di detossificazione rispetto a 18 controlli sani. I ricercatori hanno valutato il metabolismo cellulare ad 1 settimana, 6 settimane e 3 mesi più tardi dall’ultima assunzione. Sebbene il metabolismo globale non era significativamente diverso nei due gruppi i ricercatori hanno osservato nelle aree evidenziate in nero una riduzione del metabolismo cellulare nei soggetti cocainomani neurologicamente intatti rispetto ai soggetti sani di controllo (Volkow et al., 1992a/b).



(Figura 3) Le immagini mostrano la riduzione di recettori D2 nella COF (a sinistra) di soggetti cocainomani e il relativo impoverimento metabolico rispetto ai soggetti sani (destra) (Wolkow et al., 2007).

1.3 La neuropsicologia dell'Addiction

Al fine di approfondire il rapporto esistente tra le funzioni cognitive caratteristiche del comportamento di dipendenza e le aree primariamente coinvolte nella neuropatologia alcuni studi hanno valutato il profilo neuropsicologico di soggetti Addicted correlandolo all'attivazione corticale (Goldestein et al, 2002, Woicik et al, 2009, Di Sclafani et al., 2002). Nello specifico sono state messe a confronto le performance cognitive di soggetti cocainomani con quelle di soggetti dipendenti da alcool e controlli sani. Gli autori hanno quindi stabilito una batteria neuropsicologica standard che potesse risultare in un profilo cognitivo esaustivo composto in ultima analisi da 4 dimensioni: (a) memoria visiva, (b) intelligenza verbale, (c) memoria verbale, (d) funzioni attentive/esecutive. Ciò che risulta è una generale compromissione cognitiva lieve (inferiore ad una deviazione standard) nei soggetti dipendenti che si esplica in modo significativo nei dipendenti da cocaina nelle performance verbali. Questo risultato è consistente con altri studi che hanno dimostrato la performance deficitaria dei soggetti cocainomani nei task verbali della WAIS (Gillen et al., 1998). Inoltre i soggetti cocainomani 'attivi' ovvero quelli in cui le urine risultavano positive mostrano dei punteggi significativamente più bassi rispetto agli astinenti recenti nelle performance decisionali valutate con Iowa Gambling Task (Bechara et al., 2004). Tale test viene utilizzato per valutare le capacità del soggetto di analizzare la situazione e compiere scelte vantaggiose (Bechara, Damasio, Damasio e Anderson, 1994; Bechara et al., 2001) che come si evince

risultano deficitarie nei soggetti cocainomani a differenze dei test che valutano la working memory e il set-shifting (Bartzokis et al., 2000) le cui prestazioni, secondo alcuni autori potrebbero giovare dell'intake acuto della sostanza (Higgins et al, 1990; Johnson et al, 2005). Alcuni studi hanno integrato il neuroimaging funzionale con task decisionali e di inibizione della risposta (IGT, Stroop Task) trovando un'alterazione nell'attivazione corticale dei soggetti cocainomani durante l'esecuzione del task rispetto ai soggetti sani di controllo (Bolla et al., 2003; 2004) (Figura 4 e 5). Nei soggetti in astensione d'altro canto si osserva una significativa compromissione della memoria verbale immediata e differita (Pace-Schott et al, 2005; Verdejo-Garcia et al, 2007) i cui correlati neuronatomici non sono stati ancora indagati nell'uomo a differenza di quanto avvenuto nelle ricerche animali. Quest'ultime hanno evidenziato una modulazione della funzione mnesica in relazione al periodo di astensione. Nello specifico l'attività sinaptica ippocampale (long-term potentiation) era drasticamente ridotta nei ratti in astensione protratta (100 giorni) rispetto a quelli in astensione recente (3 giorni) (Thompson et al, 2004). In un'ottica clinica i dati sopra citati sono in accordo con l'incapacità del soggetto Addicted di inibire il comportamento di dipendenza sebbene questo risulti in conseguenze negative e non arrechi più piacere e potrebbero spiegare la difficoltà dei soggetti in trattamento a mettere in atto e immagazzinare nuove strategie utili per prevenire le ricadute. Per supportare le alterazioni cognitive riscontrate nei pazienti Addicted ne sono stati analizzati i correlati neuronatomici trovando che il metabolismo della CPFdl spiegava la maggior parte della varianza osservata nei task di memoria visiva e verbale mentre l'attivazione nella corteccia cingolata (CC) prediceva la performance cognitiva nei task esecutivi (Goldstein et al., 2002). Tale risultato è consistente con le evidenze che attribuiscono alle aree prefrontali (CPdl, CC) un ruolo centrale nella capacità di pianificazione, organizzazione, anticipazione e inibizione della risposta comportamentale basata sulla detezione e anticipazione dell'errore (Cabeza e Nyberg 2000; Fletcher et al, 1998; MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000). Ciò significa, in altre parole, che i network cortico-mesoencefalici coinvolti nella dipendenza sono gli stessi che sottendono le funzioni cognitive superiori che sebbene risultino lievemente compromessi nel soggetto Addicted (Goudrian et al., 2006) sono funzionali al mantenimento del comportamento di ricerca della sostanza (drug-seeking behavior) con conseguenti

compromissioni sul piano del funzionamento sociale e relazionale (Voicjk et al., 2009).

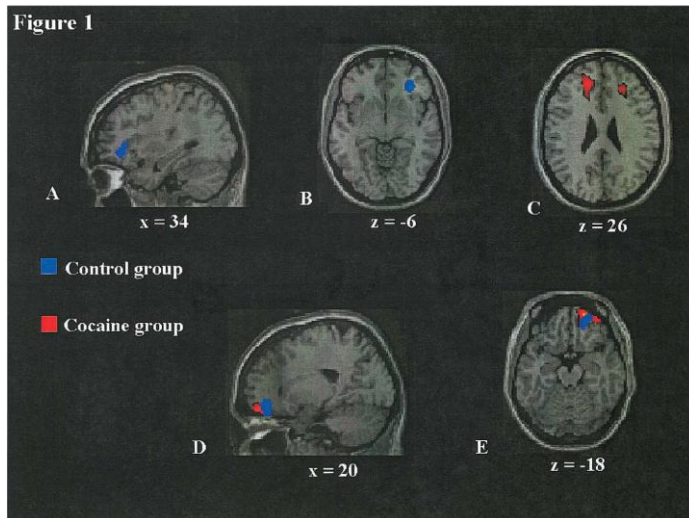


Figura 4- Cocaine and IGT
I soggetti cocainomani
mostrano maggiore attivazione
nella COF destra ($p < 0.001$) e
minor attivazione nella CPFDL
di destra ($p < 0.001$) rispetto ai
controlli sani durante
l'esecuzione all'IGT (A, B, C);
la miglior performance nei
soggetti cocainomani si
associa ad una maggiore
attivazione nella COF mediale

di destra (D,E) (Bolla et al., 2003).

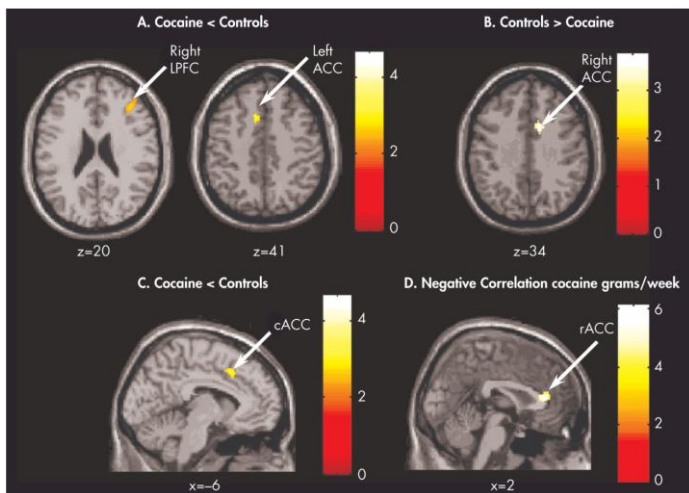


Figura 5- Cocaina e Stroop-
test
A) Minor 'attivazione nella
CPF di sinistra nei soggetti
cocainomani durante stroop-
task
B-C) Aumento attivazione nella
Corteccia cingolata anteriore
D) L'attivazione della corteccia
cingolata correla
negativamente con la quantità

d'uso della cocaina settimanale (Bolla et al., 2004)

2 Addiction: profilo clinico, epidemiologia, pratiche d'intervento

Profilo clinico

Dagli studi in materia di Addiction risulta ormai chiaro che alla base del comportamento di dipendenza concorrano fattori sia genetici che contestuali (Le Folle t al., 2009). Le così dette 'tossine ambientali' (Grant & Potenza, 2012) giocano un ruolo fondamentale nell'indurre il soggetto biologicamente predisposto ad avviare il suo drug-seeking-bheavior attraverso la stimolazione di un sistema sottocorticale (reward system) che concorre al mantenimento di uno stato di benessere soggettivo e quindi da un punto di evolutivo all'adattamento

dell'individuo. Infatti, come precedentemente esposto tale sistema è funzionale a tutti i sistemi di ricompensa, compresi i rinforzi naturali (cioccolato, sesso, gioco) che a differenza delle sostanze di abuso tendono ad autolimitarsi nel momento in cui si raggiunge il livello massimo di appagamento, ovvero la quantità di dopamina nell'encefalo ha raggiunto un valore critico che viene comunicato tramite sistemi di retro feedback alle strutture cortico-sottocorticali. Le sostanze d'abuso per definizione alterano il sistema della ricompensa attraverso il blocco del meccanismo di retro feed-back (DAT) questo fa sì che il soggetto possa esperire un piacere più intenso e prolungato dato dalla maggiore disponibilità di dopamina nell'encefalo (Volkow, 2007). Considerata la neuropatologia su cui si instaura la dipendenza risulta comprensibile perché i soggetti con maggior disponibilità di recettori dopaminergici siano più sensibili ai rinforzi esterni rilasciando una maggiore quantità di dopamina quando ne facciano esperienza con una conseguente sensazione di piacere più intensa (Volkow et al., 2007). Diversi studi hanno dimostrato la relazione tra il gene che codifica per i recettori dopaminergici (D1/D2) e il comportamento di dipendenza trovando che la predisposizione biologica data da una maggiore quantità di recettori D1 nell'encefalo sia un fattore di vulnerabilità che induce comportamenti più rischiosi ad elevata valenza emotiva con tendenza all'impulsività (Comings 1996; 1997; Kim et al., 2007; Batel et al., 2008). Conseguentemente è stata osservata un'associazione positiva tra l'attività del nucleus accumbens (Nacc) e la probabilità di avere comportamenti rischiosi (Casey et al., 2008). Tale dato risulta di fondamentale importanza se si considera che il periodo evolutivo dell'adolescenza è caratterizzato dal picco massimo di attività dopaminergica funzionale ai meccanismi di rinforzo alla base dei processi di apprendimento tipici di questa fase. Se da un lato l'ontogenesi ha predisposto un sistema di adattamento efficiente dall'altro i giovani adolescenti sono anche la categoria biologicamente più vulnerabile dal punto di vista psico-cognitivo (Casey et al., 2008; Galvan et al., 2007; Steinberg, 2004; 2007). D'altro canto se si analizza la personalità del soggetto nella fase cronica della dipendenza si osservano caratteristiche alessitimiche¹ (Zappa et al., 2011) che la maggior parte delle volte non sono ne

¹ Il costrutto dell'alessitimia designa l'impossibilità di simbolizzare l'esperienza affettiva. I soggetti alessitimici mancano della capacità di integrare le emozioni nella percezione del sé. Tre fattori caratterizzano il soggetto alessitimico: difficoltà ad identificare le emozioni (1), difficoltà a

indagate, ne tanto meno considerate in un approccio terapeutico integrato. Ciò non significa che l'alessitimia sia un tratto prodromico della dipendenza ma è stato dimostrato che i soggetti dipendenti da alcol (Evren et al., 2008; Thorberg et al., 2009; de Rick et al., 2009) così come quelli dipendenti da sostanze (Haviland, 1994; Pinard, 1996; Taieb et al., 2002; Chimienti, 2008) e da comportamenti (GAP, sexual addiction) (Lumley Rey, 1995; Parker et al., 2005; Chimienti, 2008, 2011; Reid, 2010) mostrano elevati livelli di alessitimia che si concretizzano nell'analisi contestuale e oggettiva degli stimoli quotidiani senza capacità di elaborazione dell'esperienza emotiva sul piano personale. Questo si riflette in uno stile comportamentale impulsivo con dinamiche relazionali mantenute sul piano fisiologico senza riconoscimento emotivo e con distacco affettivo.

Epidemiologia

Secondo la Relazione Europea sulle droghe del 2015 la droga ancora maggiormente commercializzata in Europa è la cannabis come dimostrato dalle elevati percentuali di sequestri. Complessivamente la cocaina occupa il secondo posto, con circa il doppio dei

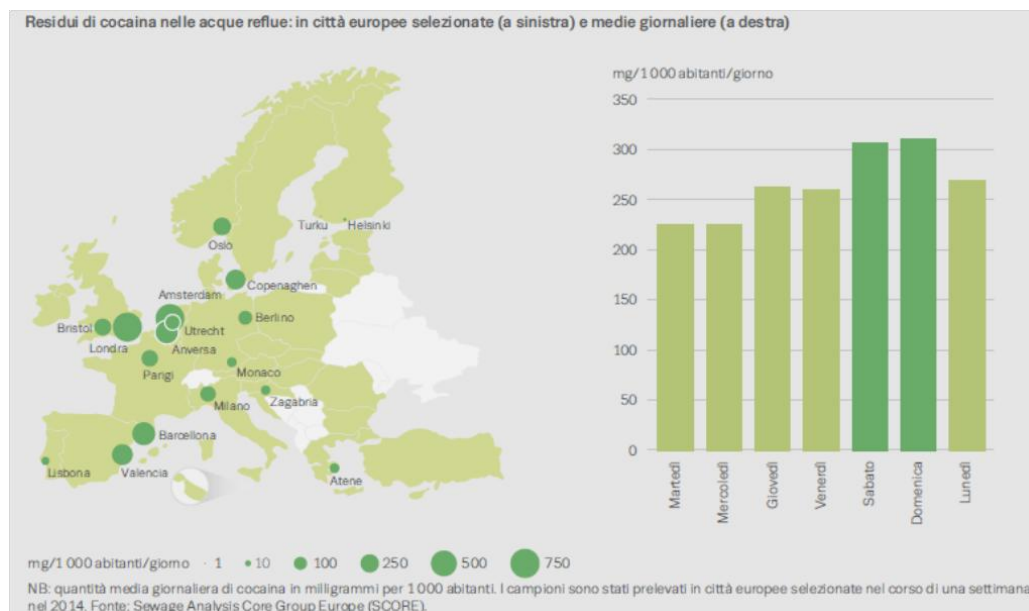
Percentuali di sequestri segnalati

Foglie di cannabis 49%
Resina di cannabis 28%
Piante di cannabis 3%
Cocaina e crack 10%
Anfetamina 4%
Ecstasy 2%
Eroina 4%

sequestri denunciati rispetto alle amfetamine o all'eroina. Il numero dei sequestri di ecstasy è inferiore e negli ultimi anni si è sensibilmente ridotto (Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze, EMCDDA, 2015). Il monitoraggio del consumo di droga e dei danni correlati alla droga in Europa si basa essenzialmente su cinque indicatori epidemiologici principali: (1) consumo di droga tra la popolazione generale, (2) consumo problematico di stupefacenti, (3) decessi correlati alla droga e mortalità, (4) malattie infettive correlate alla droga e (5) richiesta di trattamento della tossicodipendenza. Secondo un'indagine campionaria almeno 85 milioni di europei adulti (circa un quarto della popolazione adulta europea) hanno consumato sostanze illecite nel corso della vita. La maggior parte dichiara di aver consumato cannabis (77 milioni), mentre le

descrivere i sentimenti (2), pensiero orientato verso l'esterno (3). Altri aspetti peculiari sono identificabili in un stile cognitivo concreto e conformista, non astratto, nella scarsa capacità immaginativa e nell'incapacità di differenziazione tra attivazione fisiologica e vissuto soggettivo.

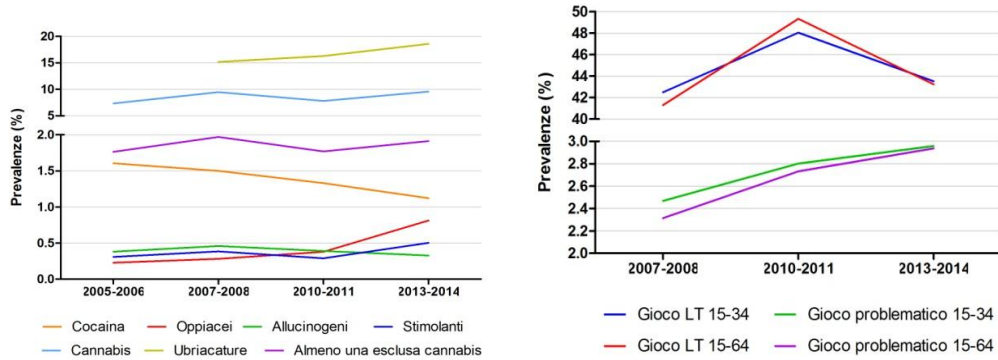
stime sono assai inferiori per coloro che dichiarano di aver consumato altre droghe almeno una volta nella vita: 14,5 milioni per la cocaina, 12,7 milioni per le amfetamine e 11,4 milioni per l'ecstasy. Per quel che riguarda la cocaina risulta essere lo psicostimolante più consumato in Europa. La cocaina quando sniffata, viene assorbita dal tessuto vascolare delle vie nasali, quando viene fumata, in fase di vapore, la cocaina viene assorbita tramite il circolo polmonare così rapidamente come quando viene iniettata tramite una iniezione endovena. La cocaina attiva una fortissima condizione di dipendenza che si sviluppa più o meno rapidamente in funzione delle modalità di assunzione (DEA, 2003). Si stima che circa 2,3 milioni di giovani di età compresa tra 15 e 34 anni (l'1,9 % di questa fascia d'età) abbiano consumato cocaina nel corso dell'ultimo anno. Molti consumatori di cocaina fanno uso di questa droga in contesti ricreativi, con picchi di consumo nei fine settimana e nei periodi di vacanza. I dati delle analisi delle acque di scarico nell'ambito di uno studio condotto nel 2014 in diverse città europee confermano che vi sono differenze nei modelli di consumo quotidiano (*Figura sotto*). Non stupisce che le maggiori concentrazioni di benzoilecgonina, il principale metabolita della cocaina, sono state rinvenute in campioni raccolti durante il fine settimana.



Solo alcuni paesi hanno segnalato una prevalenza nell'ultimo anno del consumo di cocaina tra i giovani adulti superiore al 3 %. In Italia i dati forniti dal DPA segnalano una contrazione dei consumi nel 2012 tra la popolazione compresa tra

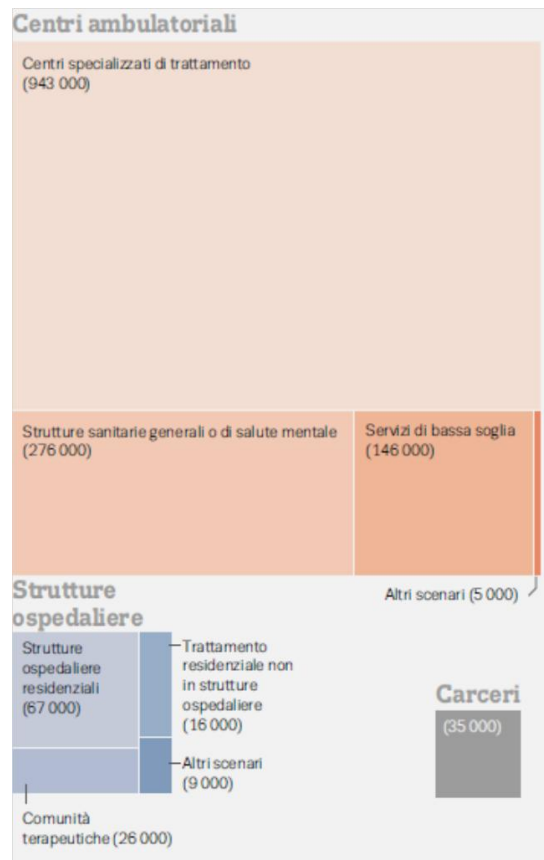
15 e 64 anni per tutte le sostanze prese in esame. Tuttavia il trend sembra virare e risalire verso consumi più elevati nel biennio 2014-2015.

Consumi delle principali sostanze compreso il gioco d'azzardo nella popolazione 15-64 anni



Pratiche d'intervento

Le pratiche d'intervento nazionali e le varie strategie locali sono delineate dal piano d'intervento europeo in materia di gestione dei problemi correlati alla droga relativo all'arco di tempo 2013-2020. Tutti i paesi europei ad eccezione di Austria e Danimarca dispongono di un documento nazionale strategico in materia di droga. In Europa la maggior parte dei tossicodipendenti viene trattato in ambiente ambulatoriale in strutture specialistiche deputate al trattamento della sostanza abusata (Ser.T.), in centri residenziali e in comunità terapeutiche. Si stima che 1,6 milioni di persone siano state sottoposte a trattamento per il consumo di sostanze illecite in Europa (1,4 milioni nell'Unione europea) nel corso del 2013. Questa cifra supera le stime del 2012 di 0,3 milioni. L'aumento è in parte dovuto a metodi di segnalazione migliorati e alla disponibilità di nuovi dati, in particolare all'inclusione di 200.000 pazienti



ambulatoriali dalla Turchia. Dai dati relativi al monitoraggio delle richieste di trattamento emerge che, dopo gli oppiacei, i consumatori di cannabis e cocaina costituiscono il secondo e il terzo gruppo più consistente tra i pazienti che si sottopongono a trattamento specializzato. In questi casi il trattamento psicosociale è l'intervento maggiormente utilizzato. Di fatto ad oggi non esiste un trattamento farmacologico in grado di essere efficace nell'astinenza prolungata dalla sostanza, perciò spesso si parla di trattamento inteso come strategia di 'riduzione del danno' con l'impiego di terapie sostitutive.

COCAINA									
Paese	Stime di prevalenza			Indicatore di richiesta di trattamento, droga primaria					
	Popolazione complessiva		Popolazione scolastica	Consumatori di cocaina in % dei pazienti sottoposti al trattamento			% di consumatori di cocaina per via parenterale (principale metodo di assunzione)		
	Nell'arco della vita: adulti (15-64)	Negli ultimi 12 mesi: giovani e adulti (15-34)	Nell'arco della vita: studenti (15-16)	Tutti i pazienti che si sottopongono al trattamento	Pazienti sottoposti al trattamento per la prima volta	Pazienti che si sono già sottoposti al trattamento	Tutti i pazienti	Pazienti sottoposti al trattamento per la prima volta	Pazienti che si sono già sottoposti al trattamento
%	%	%	% (valore numerico)	% (valore numerico)	% (valore numerico)	% (valore numerico)	% (valore numerico)	% (valore numerico)	% (valore numerico)
Belgio	–	2,0	2	15,6 (1 430)	15,2 (488)	15,9 (825)	6 (83)	1,3 (6)	7,1 (57)
Bulgaria	0,9	0,3	4	0 (0)	2,6 (7)	0,3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Repubblica ceca	0,4	0,3	1	0,2 (19)	0,3 (12)	0,1 (7)	11,1 (2)	16,7 (2)	0 (0)
Danimarca	5,2	2,4	2	5,1 (193)	5,8 (84)	5,2 (99)	10,1 (17)	0 (0)	–
Germania	3,4	1,6	3	5,9 (4 788)	5,6 (1 322)	–	–	–	–
Estonia	–	1,3	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Irlanda	6,8	2,8	3	7,8 (680)	9,2 (320)	6,6 (324)	1,7 (11)	0,3 (1)	2,9 (9)
Grecia	0,7	0,2	1	5,1 (250)	5,9 (122)	4,6 (127)	19,8 (49)	12,4 (15)	27 (34)
Spagna	10,3	3,3	3	39,2 (19 497)	40,2 (10 142)	38,5 (8 855)	2 (365)	1 (95)	3 (260)
Francia	5,4	2,3	4	6,4 (2 311)	4,1 (411)	7,5 (1 573)	9,9 (192)	4,1 (16)	–
Croazia	2,3	0,9	2	1,5 (119)	2,6 (29)	1,3 (84)	0,9 (1)	0 (0)	1,2 (1)
Italia	4,2	1,3	1	25,8 (8 529)	31,4 (4 037)	22,2 (4 492)	3,5 (289)	2,9 (114)	4 (175)
Cipro	1,3	0,6	4	12,2 (124)	9,3 (45)	14,7 (78)	5,8 (7)	0 (0)	9,3 (7)
Lettonia	1,5	0,3	4	0,3 (5)	0,8 (4)	0,1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Il consumo di stupefacenti è una delle principali cause di morte tra i giovani europei sia in modalità diretta conseguentemente all'assunzione (overdose) che in modalità indiretta a seguito di malattie infettive o cardiovascolari. La maggior parte degli studi di coorte sui consumatori problematici di stupefacenti evidenzia tassi di mortalità che oscillano tra l'1 e il 2 % l'anno e, secondo le stime, ogni anno in Europa muoiono circa 10.000 – 20.000 consumatori di oppiacei. In generale, i consumatori di oppiacei hanno una probabilità 10 volte superiore di morire rispetto ai propri coetanei dello stesso sesso. I tassi di mortalità variano di molto da paese a paese e sono influenzati da fattori quali la prevalenza e i modelli di consumo di stupefacenti, le caratteristiche della popolazione dei consumatori di droghe, la disponibilità e la purezza degli stupefacenti, le prassi di segnalazione e

l'erogazione dei servizi. Ad ogni modo per il 2013, in Europa il tasso medio di mortalità per overdose è stimato in 16 decessi per milione di abitanti di età compresa fra 15 e 64 anni con prevalenza dei decessi nel sesso maschile (78%) di età compresa tra i 25 e i 39 anni (46%) per overdose di oppiacei (81%). Dai dati sopra esposti si capisce come la dipendenza in tutte le sue forme sia ormai un'emergenza socio-sanitaria globale. Gli avanzamenti sull'eziopatogenesi che la caratterizzano implicano l'elaborazione di politiche sociali ad hoc che sappiano intervenire in modo trasversale a partire dai soggetti più vulnerabili, come gli adolescenti, ai pazienti in terapia con trattamenti il più possibili integrati tra loro.

(Capitolo 2)

L'avvento degli stimolatori cerebrali

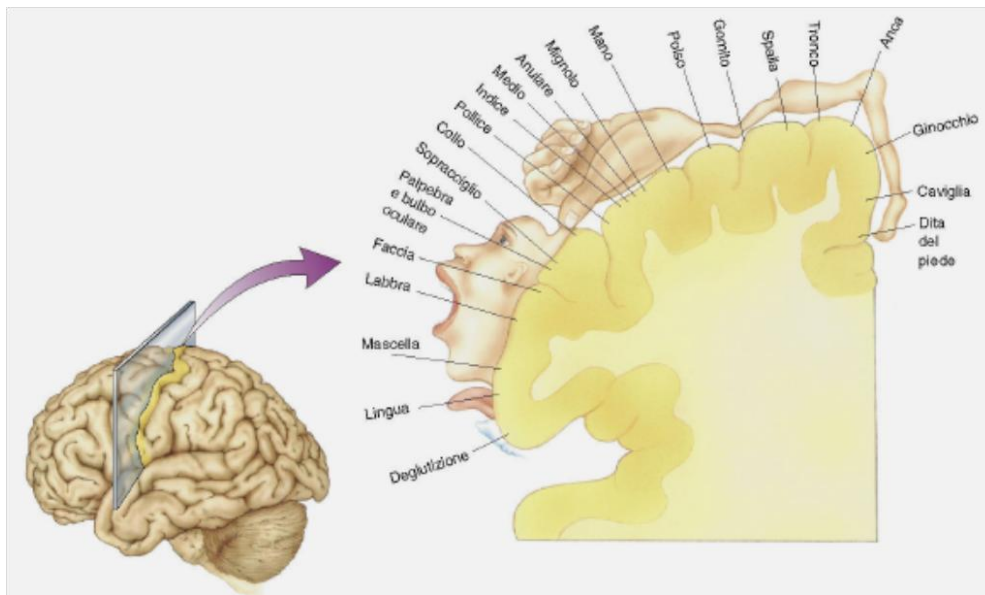
1 Cenni storici, Presupposti teorici e Principi metodologici

Cenni storici

Le prime correnti elettriche volte a stimolare il cervello *in vivo* furono indotte da Fritsch e Hitzig nel 1870, i quali scoprirono che un impulso elettrico in una zona precisa della corteccia motoria del cane provocava una risposta muscolare involontaria e specifica nell'emisfero controlaterale al lato dello stimolo indotto. Questo venne considerato dalla comunità scientifica come il primo esperimento di localizzazione cerebrale dando così avvio ad una serie di studi volti ad indagare l'eccitabilità del sistema motorio tramite stimolazione elettrica corticale. Sulla base degli esperimenti preclinici condotti nel 1950 Panfield e Rasmussen stimolarono elettricamente la corteccia cerebrale nell'uomo (stereotassi²) scoprendo che le diverse parti del corpo sono rappresentate topograficamente nella corteccia motoria primaria (M1) e in quella sensoriale primaria (S1) secondo una definita mappa corticale somato-sensoriale (*figura 6*, homunculus motorio/sensoriale). Tale scoperta permise di stabilire in modo chiaro e inequivocabile il funzionamento della via cortico-spinale. L'entusiasmo per il progresso raggiunto si accompagnava allo scetticismo della comunità scientifica sui criteri metodologici e l'impiego legittimo di tali esperimenti nell'uomo. Le metodiche utilizzate erano infatti altamente invasive e dolorose in quanto si praticavano craniotomie anche in assenza di anestesia e gli elevati rischi epilettogeni esitavano spesso in deficit cognitivi poco conosciuti e sottovalutati. Solo nel 1985 Barker mise a punto uno stimolatore cerebrale il cui funzionamento non si basava sull'utilizzo di correnti elettriche ma di campi magnetici indotti a livello della superficie della testa. La nuova tipologia di stimolazione permetteva di studiare *in vivo* il funzionamento del sistema nervoso centrale senza alcun tipo di disagio per il soggetto a differenza delle tecniche elettroconvulsivanti precedenti. Nasceva così la TMS, Stimolazione Magnetica Transcranica (Barker et al., 1985).

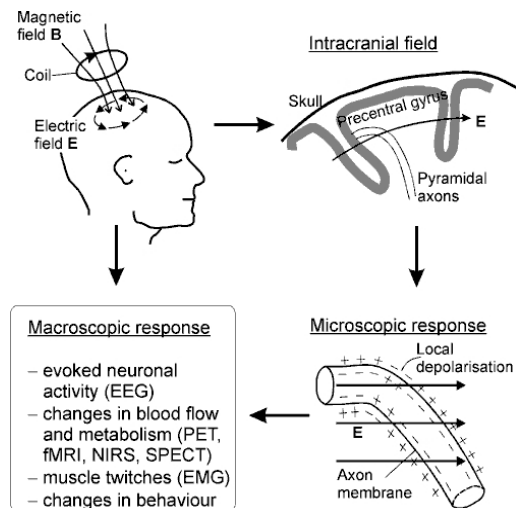
² *Tecnica che consiste nello stimolare elettivamente zone assai piccole di tessuto nervoso cerebrale per mezzo di aghi o di elettrodi.*

Figura 6, Homunculus sensoriale di Penfield (1950)



Presupposti teorici

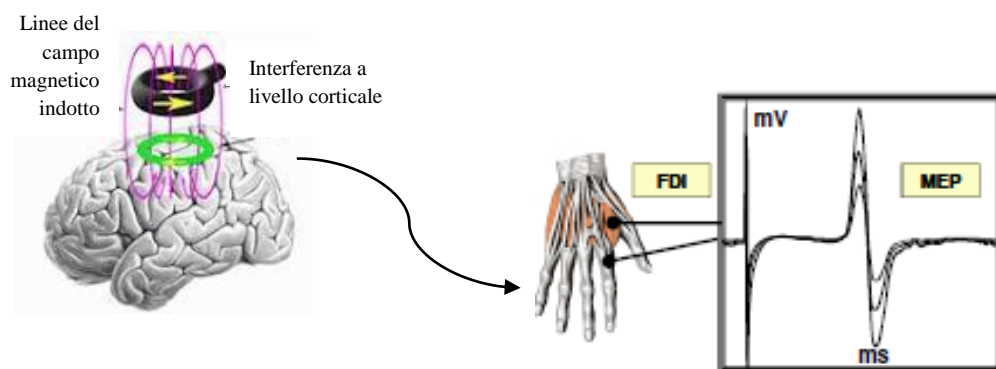
La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) si basa sul principio di induzione elettromagnetica di Faraday (1831) secondo cui ad ogni spostamento di carica da un punto all'altro di un conduttore si associa un campo magnetico. La corrente elettrica genera quindi un campo magnetico perpendicolare al piano di passaggio della stessa che, attraversando la testa del soggetto (conduttore) agisce sul tessuto nervoso inducendo la depolarizzazione³ delle cellule sottostanti (figura accanto). L'esatto meccanismo d'azione e d'interazione dell'impulso magnetico sull'attività cerebrale non è ancora del tutto chiaro ma ciò che si osserva è un effetto polarizzante che può coinvolgere gruppi di cellule nervose sia prossimali che distanti (Wasserman, 1998; Fox et al., 1997) dalla zona



Schema d'azione della TMS con rilevazione macro e microscopica (Miniussi)

³ Processo intrinseco ad ogni cellula che si verifica quando il lato interno della membrana cellulare diviene meno negativo (depolarizzazione da -90 mV a -65 mV). Quando la depolarizzazione supera un valore soglia specifico per ogni cellula si innesca un fenomeno denominato potenziale d'azione che propagandosi da cellula a cellula genera l'impulso nervoso (E. R. Kandel, J. H. Schwartz and T. M. Jessel. Principi di Neuroscienze).

direttamente stimolata con effetti di tipo inibitorio oppure eccitatorio (Ridding e Rothwell, 2007). In generale si determinano effetti inibitori per frequenze inferiori o uguali a 1 Hz (Chen et al., 1997), mentre si ha un effetto di facilitazione corticale per frequenze superiori o uguali a 5 Hz (Daskalakis et al., 2006; 2008; Fitzgerald et al., 2006b; Pascual-Leone et al., 1994). Tali effetti possono essere rilevati attraverso specifici strumenti quali elettroencefalografia (EEG), risonanza magnetica (MRI) ed elettromiografia (EMG) attraverso la quale siamo in grado di registrare il potenziale motorio evocato (MEP) indotto dall'impulso magnetico centrale a livello muscolare periferico (Miniussi et al., 2010). Questo procedimento permette di misurare la soglia motoria soggettiva (motor threshold) ovvero l'intensità minima dell'impulso (mV) in grado di evocare una reazione motoria (MEP) 5 volte su 10 (*figura in basso*).



Rilevazione tramite elettromiografia della risposta motoria indotta dalla stimolazione a livello del primo dorsale interosseo (first dorsal interosseous, FDI).

Principi metodologici

In generale la TMS si compone di un generatore di corrente e una sonda mobile, chiamata Coil, che viene posta a diretto contatto con lo scalpo del soggetto e all'interno della quale si genera corrente attraverso un solenoide. Il dispositivo è inoltre provvisto di un touchscreen nel quale poter settare i parametri di stimolazione (frequenza, numero di pulsii, numero di treni, durata del treno, durata dell'interstimolo). Alcune caratteristiche fisiche del dispositivo e innumerevoli fattori soggettivi modulano gli effetti della TMS sulla corteccia. Tra queste sono note la geometria dello stimolatore, la sua dimensione, l'orientamento, la forma dello scalpo, la distanza della corteccia dallo scalpo e le caratteristiche anatomiche soggettive. Inoltre parametri quali l'intensità dello stimolo, l'ampiezza, la durata, il

tempo di incremento, la distribuzione del campo magnetico, la forma dell'onda e l'intensità del picco determinano effetti cerebrali diversi (Miniussi et al., 2010).



In basso alcuni esempi di coil utilizzati nella pratica: da sinistra coil piatto, 8coil, deep coil, coil conico



I protocolli più comunemente usati nella ricerca e in ambito terapeutico sperimentale sono così definiti (Richard et al. 2008):

- *sTMS: la TMS a singolo pulso* emette un solo pulso magnetico alla volta. Viene comunemente usata per lo studio delle caratteristiche del tratto corticospinale ma anche per inibire una determinata area corticale e verificarne gli effetti sul comportamento.
- *ppTMS: la TMS a doppio pulso (paired pulse)*, stimola la corteccia con due pulsivi successivi separati da un interstimolo di durata variabile. Il MEP evocato dalla ppTMS se confrontato con il MEP evocato da un singolo pulso offre una misura relativa dell'equilibrio eccitatorio-inibitorio della corteccia.

- rTMS: *la TMS ripetitiva* stimola la corteccia con una serie di pulsii in successione (treni). Variando la frequenza, l'interstimolo tra i pulsii e tra i treni si ha un effetto facilitatorio o inibitorio.

La possibilità di interferire attivamente in modo transitorio sull'attività cerebrale con un'adeguata precisione spaziale e temporale offre alcuni vantaggi tra cui: (1) poter stabilire la relazione tra l'area cerebrale stimolata e il task che si sta studiando, (2) mappare la connettività funzionale tra diverse regioni cerebrali e inoltre (3) poter stabilire delle correlazioni tra attività cerebrale, funzione cognitiva e comportamento (Miniussi et al., 2008). In termini di principi funzionali questo permette di studiare e fare inferenze (1) sull'attività corticale, (2) i pathway corticospinali, (3) le dinamiche interemisferiche e (4) le funzioni cognitive superiori .

1.1 Consensus Conference e linee guida

Reso noto il vantaggio che la stimolazione magnetica poteva offrire nella comprensione della relazione fra attività cerebrale, processi cognitivi ed effetti comportamentali è stato necessario regolamentare le modalità di somministrazione e definire la tipologia di soggetto su cui poter sperimentarne gli effetti così da delimitare le condizioni a rischio e prevenirle. Le linee guida suggeriscono (Wasserman et al., 1998; Rossi et al. 2009) quindi i criteri di applicazione (intensità e frequenza) e le caratteristiche del soggetto a rischio di effetti collaterali. Se rispettate ne rendono sicura l'applicazione anche nel paziente con danno neurologico. Ad oggi, non sono stati segnalati effetti collaterali di rilievo, se si escludono sporadici casi di mal di testa e di dolore al collo che regrediscono comunque nell'arco di poche decine di minuti dalla fine del trattamento (Machii, Cohen, Ramos-Estebanez e Pascual-Leone, 2006). I fattori di esclusione da un protocollo rTMS sono i seguenti: presentare patologie neurologiche, soffrire di epilessia o avere casi d'epilessia in famiglia, essere in cura con farmaci antidepressivi triciclici, soffrire di frequenti o severi mal di testa, avere problemi cardiaci, essere portatori di pace-maker, inserti metallici o pompe ad infusione e, per le donne, essere in gravidanza. Le linee guida indicano, inoltre, l'importanza di far indossare tappi auricolari durante la stimolazione per proteggere il soggetto dal rumore della stimolazione che, in alcune particolari condizioni, può risultare

dannoso ed essere fonte di bias metodologico (Sandrini et al., 2007). Le precedenti disposizioni sono impiegate anche nell'utilizzo della stimolazione profonda (deepTMS), oggetto del presente lavoro, che è stato dimostrato essere ben tollerata nel soggetto sano senza effetti avversi a livello fisico, neurologico o cognitivo rendendola una pratica eleggibile per lo studio delle patologie neurologiche e psichiatriche (Levkoitz et al., 2009).

2 Applicazioni Cliniche e studi di efficacia

Se si considera il principio generale di funzionamento è possibile applicare la stimolazione magnetica transcranica ad una varietà di patologie neurologiche e psichiatriche (Wassermann and Lisanby, 2001; Kobayashi and Pascual-Leone, 2003; Rossini and Rossi, 2007; Ridding and Rothwell, 2007) che sebbene differiscano tra di loro nella clinica e nella eziologia condividono una condizione neuropatologica di base. Ognuna di tali sindromi può infatti essere letta in termini di una disregolazione biochimica neurotrasmettitoriale (dopamina, serotonina, noradrenalina) e di una alterazione nell'attività neuronale di specifiche aree. Ad oggi disponiamo di numerose evidenze scientifiche che dimostrano gli effetti terapeutici della stimolazione nel trattamento dei disturbi cognitivi di origine traumatica (Rektorova et al., 2005; Miniussi et al., 2008; 2011), degenerativa (Cotelli et al., 2006; 2008; Sole-Padullés et al., 2006; Sandrini et al., 2014) e neuro-evolutiva (Sokhadze et al., 2009; 2010; Baruth et al. 2010; Casanova et al., 2012; Fecteau et al., 2011; Oberman et al., 2015) così come nelle sindromi depressive (Janiack, et al., 2015; Serafini et al., 2015; Zangen et al., 2005; Roth et al., 2002; Rapinesi et al., 2015; Harel et al., 2011; 2014; Levkotitz et al., 2015; Dunner et al., 2014). Tenendo in debita considerazione i limiti metodologici e la variabilità nei protocolli utilizzati si può osservare in tutte le patologie citate una relativa efficacia clinica della metodica con benefici sintomatologici protratti anche fino a 12 mesi dal termine del trattamento (Levkotitz et al., 2015).

2.1 La TMS nel trattamento delle dipendenze

Secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS 2004, 2009a, 2009b) alcol, tabacco e sostanze illecite sono implicate nel 12% dei casi di mortalità in tutto il mondo contribuendo in maniera significativa al carico globale delle malattie.

Sebbene solo in una minoranza della popolazione mondiale si sviluppa la dipendenza come comportamento cronico di abuso l'impatto che ha sull'individuo e il suo sistema socio-familiare è devastante. Ad oggi la ricerca di pratiche terapeutiche efficaci per la dipendenza rimane un obiettivo di primaria importanza. D'altra parte lo sviluppo di metodiche di imaging cerebrale (fMRI, PET, SPECT) sempre più sofisticate ha permesso di comprendere la neuropatologia alla base dell'addiction così da poter sviluppare trattamenti specifici in grado di intervenire alla base della disfunzione. Da tali studi sappiamo che la disregolazione neurotrasmettitoriale (dopamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina) è alla base dello sviluppo e mantenimento della dipendenza e l'applicazione combinata di rTMS e PET ha dimostrato la capacità della stimolazione ad alte frequenze di indurre il rilascio di dopamina nello spazio extracellulare (Cho & Strafella, 2009; Strafella et al., 2001) modulando in ultima analisi l'eccitabilità del sistema corticale-mesencefalico sia nell'uomo che nell'animale (Fleischmann et al., 1995; Keck et al., 2002; Erhardt et al., 2004; Khedr et al., 2007; Daskalakis et al., 2006). Basandosi sull'eziologia biochimica della dipendenza molti studi hanno impiegato la TMS con l'obiettivo di modulare i network cerebrali coinvolti nella neuropatologia e ripristinare un equilibrio interno così da ottenere benefici clinici a lungo termine. Ciò che emerge in generale dagli studi effettuati è che (1) una stimolazione protratta nel tempo per almeno 10 sessioni quotidiane aumenta la possibilità di mantenere i benefici clinici fino a 6 mesi dal trattamento, inoltre (2) mettendo a confronto i risultati ottenuti nelle diverse metodiche utilizzate pare che l'impiego della stimolazione profonda possa essere più promettente nel mantenere gli effetti ottenuti grazie alla capacità di stimolare più in profondità nell'encefalo e quindi di interferire con i pathways compromessi dalla dipendenza ripristinandone l'equilibrio (Alba Ferrara et al., 2014).

a. Dipendenza da tabacco

Meccanismi neurofisiopatologici

La dipendenza da tabacco si basa principalmente sull'effetto psicoattivo dato dalla nicotina a livello cerebrale (Jarvik et al., 2000). Nella fase *acuta* di esposizione la nicotina si lega ai recettori acetilcolinergici (nAChRs) presenti secondo un

gradiente di concentrazione cerebrale che è massimo nelle strutture mesencefaliche quali talamo e gangli della base per poi diminuire nelle zone della corteccia, dell'ippocampo e del cervelletto (Brody et al., 2004). Coerentemente con le analisi biochimiche gli studi di neuroimaging hanno dimostrato che l'esposizione acuta alla nicotina determina una riduzione globale dell'attività cerebrale a livello della corteccia prefrontale, del talamo e dei sistemi visivi (Dani & Bertrand, 2007; Quattrocki et al., 2000). Nella fase *cronica* della dipendenza la nicotina oltre a sviluppare i classici sintomi della sindrome di astinenza (tolleranza e craving) è in grado di agire come neuro modulatore degli altri neurotrasmettitori cerebrali (dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA e glutammato) modulandone il rilascio (Dani & Bertrand, 2007; Quattrocki et al., 2000) con effetti anche a livello della trasmissione sinaptica (McGehee & Role, 1995). Inoltre la concentrazione di nicotina nel circolo sanguigno influenza le componenti antiossidanti con una riduzione del 25% dei fattori protettivi della cellula determinando un aumento dello stress ossidativo (Alberg, 2002), e in ultima analisi la probabilità di morte cellulare (Butterfield & Pocernich, 2003).

TMS e nicotina

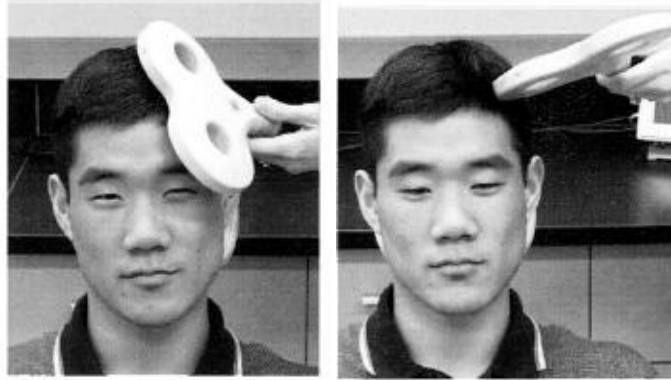
Esistono fondamentalmente due approcci terapeutici alla dipendenza da nicotina consistenti in sostitutivi del tabacco a rilascio controllato della nicotina (cerotto, gomma, spray nasale) e in modulatori dell'attività acetilcolinergica (bupropione, veriniclina) che paiono essere più efficaci del placebo nel ridurre e interrompere il comportamento di dipendenza tramite la modulazione del craving (Hughes, 2000; Lee Foll & George, 2007; Siu & Tyndale, 2007; Boileau et al., 2003; Lingford-Hughes et al., 2006; Kralikova et al., 2009; Wennike et al., 2003). Tuttavia una terapia in grado di avere effetti terapeutici duraturi e stabili nel tempo (craving e astinenza) non è ancora disponibile. In tale panorama la TMS si configura come pratica terapeutica senza intervento farmacologico o invasività (Barr et al., 2011). Gli studi controllati (con gruppo sham e in doppio cieco) hanno dimostrato l'efficacia della rTMS sulla CPFDL di sinistra nel ridurre il craving da nicotina già dopo una singola sessione a 20 HZ (Johann et al., 2003). L'effetto tuttavia si dissolveva dopo 30' dalla stimolazione. Gli studi seguenti hanno quindi incrementato il trattamento con duplice sessione (2 real/2 sham per 4 giorni a 20 HZ) confermando l'effetto della TMS nel ridurre il consumo di sigarette fino a 6

ore dal trattamento ma non il craving (Eichhammer et al., 2003). Sulla scia di tali evidenze Amiaz e collaboratori (2009) hanno applicato 10 sessioni di rTMS eccitatoria (10 HZ) per due settimane sulla CPF DL di sinistra randomizzate con il gruppo sham. Valutando gli effetti sul consumo (self-report e analisi delle urine) e sul craving in risposta a cue visivi connessi alla nicotina con follow-up fino a 6 mesi gli autori hanno trovato che aumentando il numero di sessioni di TMS gli effetti positivi erano mantenuti fino a 6 mesi dal trattamento concludendo che una stimolazione più duratura nel tempo possa avere maggiori probabilità di indurre modificazioni neuronali a lungo termine (long lasting effects). Uno studio che ha applicato nello specifico la stimolazione profonda ripetitiva (eccitatoria/inibitoria/sham) per 13 sessioni a livello della corteccia prefrontale fino alla corteccia dell'insula ha trovato una riduzione significativa del consumo di sigarette giornaliero nei soggetti trattati (eccitatoria/inibitoria) fino a 6 mesi dal trattamento. Tale effetto era più significativo nei soggetti trattati con rTMS eccitatoria rispetto a quelli trattati con stimolazione inibitoria e al gruppo di controllo (Dinur-Kleyn et al., 2013). Dal momento che non sempre il craving riportato dai soggetti si associa con i miglioramenti riscontrati nel consumo della sostanza alcuni autori supportano l'ipotesi che il craving non sia una misura sensibile del cambiamento oggettivo che si osserva invece con le analisi biochimiche (Eichhammer et al., 2003).

La tabella mostra gli studi che hanno applicato la TMS alla dipendenza da nicotina (Bellamoli et al., 2014)

Study	N subjects (active, sham)	Place of stimulation	Number of sessions	Length	Frequency	Intensity of stimulation	Sham stimulation	Assessment	Findings
Johann et al. (2003) [46]	11	Left DLPFC	1 session	20 trains of 2.5 s	20 Hz	90% MT	Yes	Craving, assessed by VAS	Reduction in craving
Eichhammer et al. (2003) [47]	14	Left DLPFC	4 sessions (2 active and 2 sham)	20 trains of 2.5 s	20 Hz	90% MT	Yes (between the group)	Craving, assessed by VAS; cigarettes number	Reduction in consumption
Amiaz et al. (2009) [48]	22, 26	Left DLPFC	10 sessions	20 trains of 5 s	10 Hz	100% MT	Yes	Craving, assessed VAS; cigarettes number	Reduction in craving, consumption, and dependence
Wing et al. (2012) [49, 66]	6, 9	Bilateral DLPFC	20 sessions	50 trains	20 Hz	90% MT	Yes	Craving, assessed by TQSU	Reduction in craving
Rose et al. (2011) [50]	15	SFG	3 sessions (1 active 1 Hz, 1 active 10 Hz, 1 MOC)	2.5 min each session (total period of stimulation: 7.5 min)	1 Hz or 10 Hz	90% MT	Yes	Craving, assessed by Shiffman-Jarvik questionnaire and cigarette evaluation questionnaire	Reduction in craving (10 Hz)

In basso esempi di posizionamento di 8-coil: a sinistra coil tangente alla testa del soggetto in modo da stimolare attivamente la corteccia, a destra sham TMS con coil orientato a 90° rispetto la superficie laterale dell'emisfero, in quest'ultimo non si assiste ad interferenza neurale come dimostrato dall'assenza di contrazione dei muscoli (da Lisanby et al., 2002).



b. Dipendenza da Alcool

Meccanismi neuro fisiopatologici

Lo sviluppo e il mantenimento della dipendenza da alcol si basa essenzialmente sull'effetto che l'etanolo ha a livello dell'attività nervosa centrale. A differenza della nicotina, l'etanolo non ha siti cellulari specifici ma agisce sulla trasmissione sinaptica modulando l'attività gabaergica (GABA_a, GABA_b), glutammatergica e dopaminergica (Davidson & Wilce, 1998; Harris et al., 2003; Koob, 2006a; Koob & Le Moal, 2008; Rossetti et al., 1999; Rudolph et al., 1997). Nella fase acuta di intossicazione da alcol si assiste ad una generale 'depressione' dell'attività nervosa con esiti di rallentamento psico-motorio (Conte et al., 2008). Moltissimi studi preclinici hanno dato evidenza di tale 'abbassamento' nell'attività cerebrale dimostrando l'effetto che anche piccole dosi di etanolo hanno a livello dell'attività inibitoria gabaergica inducendo da un lato una iperpolarizzazione cellulare tramite l'azione sui recettori GABA_a (Sundstrom- Poromaa et al., 2002; Koob, 2006b) e agendo d'altro canto anche sul rilascio extracellulare tramite la modulazione dei recettori GABA_b (Koob, 2004). L'esposizione acuta all'etanolo è inoltre in grado di inibire l'attività del' N-metil D-aspartato (NMDA) il quale modulando il potenziamento cellulare (long-term potentiation) (Blitzer et al., 1990), ha un ruolo primario nei processi eccitotossici cellulari (Chandler et al., 1993) che divengono alterati e disfunzionali. Nella fase di astinenza l'etanolo agisce anche a livello della trasmissione dopaminergica inducendo il rilascio di dopamina nel mesencefalo mantenendo il desiderio compulsivo (craving)

all'assunzione di alcol e quindi rinforzando il comportamento di dipendenza (Volkow et al., 1996; Dettling et al., 1995; Heinz et al., 1996). Tale neuro modulazione si esplica nelle fasi più avanzate della dipendenza in alterazioni dell'attività cortico-sottocorticale a livello della corteccia orbito-frontale (Koob e Le Moal, 2008), della corteccia del cingolo (Koob & Le Moal, 2008; Lingford-Hughes et al., 2006; Sinha & Li, 2007; Tapert et al., 2004), dell'amigdala e dei gangli della base (Koob & Le Moal, 2008) e in disregolazioni dell'attività elettrofisiologica (De Ridder et al., 2011; Ehlers et al., 1989; Lehtinen et al., 1985; Lukas et al., 1986). Come per la dipendenza da nicotina i trattamenti farmacologici (acamprosato, naltrexone) mirano alla gestione del desiderio compulsivo (anti-craving) con efficacia assai limitata a livello dei meccanismi centrali della dipendenza neuropatologica (Mishra et al., 2010).

TMS e alcol

I lavori che hanno investigato l'utilizzo terapeutico della TMS nella dipendenza da alcool sono esigui e con risultati contrastanti tra loro (Herremans et al., 2012; 2013; Mishra et al. 2010; Hoppner et al., 2012). Tuttavia sia i trials controllati che i casi singoli si possono ritenere in linea con i precedenti studi nell'utilizzo prolungato della stimolazione per aumentare le chance di ottenere effetti duraturi nel tempo. L'applicazione della stimolazione ripetitiva (10 sessioni a 10/20 HZ) a livello della CPFDL destra e sinistra ha dato esito positivo nello studio controllato di Mishra e collaboratori (2010) i quali hanno trovato una significativa riduzione del craving solo nei soggetti trattati con rTMS su CPDL destra rispetto i trattati a sinistra e gli sham. Tuttavia, la stessa metodologia con rTMS a 20HZ su CPFDL destra non ha dato esito significativo (Herremans et al., 2012; 2013). Uno studio interessante su singolo caso con storia di abuso cronico ha utilizzato un coil *conico* per stimolare più in profondità a livello della corteccia mediale prefrontale ad 1HZ (De Ridder et al. 2011). Le sessioni durate 3 settimane hanno dato effetti positivi nel ridurre il consumo di alcol durante il trattamento e nelle 3 settimane seguenti dopo le quali l'effetto si è estinto e la paziente è divenuta insensibile al trattamento effettuato con rTMS per un'ulteriore settimana. Infine sono stati riportati 3 casi di pazienti in detossificazione da alcol (astinenza superiore ad 1 mese) trattati per 28 giorni (5 giorni a settimana per 4 settimane) con stimolazione profonda (deepTMS) a 20HZ a livello della CPFDL (120%MT). Alla fine del

trattamento gli autori hanno trovato una riduzione significativa del craving per l'alcol e della sintomatologia depressiva valutati rispettivamente con l' 'Obsessive Compulsive Drinking Scale' e l' 'Hamilton Depression Rating Scale'. Tale riduzione era mantenuta in modo significativo a 6 mesi dal trattamento (follow-up). Come riportato dagli stessi autori la rilevanza dello studio è da considerarsi in relazione ai limiti metodologici quali la comorbidità psichiatrica dei soggetti (distimia), la tipologia del campione (3 case report) e l'assenza di sessioni di controllo (sham) (Rapinesi et al., 2013)0.

La tabella mostra gli studi che hanno applicato la TMS alla dipendenza da alcol (Bellamoli et al., 2014)

Study	N subjects (active, sham)	Alcohol use status	Place of stimulation	Number of sessions	Length	Frequency	Intensity of stimulation	Sham stimulation	Assessment	Findings
Mishra et al. (2010) [51]	30, 15	After detoxification	Right DLPFC	10 daily sessions	20 trains of 4.9 s	10 Hz	110% MT	Yes	Craving, assessed by ACQ-NOW	Reduction in immediate craving; no effect on craving after 4 weeks
Höppner et al. (2011) [53]	10, 9 (females)	14 days after detoxification	Left DLPFC	10 daily sessions	1000 pulses	20 Hz	90% MT	Yes	Craving, assessed by OCDS; depressive symptoms, assessed by BDI; AB for neutral and alcohol related pictures	No reduction in craving and no effect on mood; increase AB for alcohol related pictures
Herremans et al. (2012) [52]	36	After detoxification	Right DLPFC	1 session	40 trains of 1.9 s	20 Hz	110% MT	Yes	Craving, assessed by OCDS	No effect on immediate and long-term craving
de Ridder et al. (2011) [54]	1 (female)	Active drinking period	dACC	daily sessions during 5 weeks	600 pulses	1 Hz	50% machine output	No	Craving, assessed by VAS	Reduction in immediate craving and consumption; relapse after 3 months with increased craving after 3 months

c. Dipendenza da Cocaina

Meccanismi neurofisiopatologici

Diversi studi hanno dimostrato il ruolo centrale del circuito dopaminergico nel promuovere e mantenere la dipendenza da cocaina (Alba-Ferrara et al., 2014). Le strutture neurali implicate nel circuito sembrano essere coinvolte in maniera specifica nelle diverse fasi della dipendenza in modo funzionale al suo mantenimento. In particolare nella fase acuta di intossicazione giocano un ruolo centrale le strutture mesencefaliche dello striato ventrale (AVT) dove la dopamina viene prodotta e rilasciata in modo fasico nel Nacc (Egilmez et al., 1995). L'incremento della dopamina nello spazio extracellulare con contingente blocco delle cellule di smaltimento (DAT) fa sì che il soggetto esperisca le sensazioni di

benessere e di euforia tipica di questa fase (Di Chiara e Imperetto, 1988; Koob and Bloom, 1988). D'altro canto le strutture più rostrali dell'encefalo situate nelle cortece prefrontali dorso laterali (CPF_{DL}) e ventromediali (CPF_{vm}) e collegate tramite le proiezioni frontostriatali con il centro di produzione dopaminergico svolgono un ruolo primario nel mantenimento della dipendenza tramite, la modulazione del craving, dell'analisi della salienza dello stimolo, della compulsione al comportamento di ricerca della sostanza (drug-seeking behaviour) e infine nella ricaduta. In tale processo di condizionamento alla sostanza le strutture mnesiche del circuito (Ippocampo, Amigdala) rinforzano e mantengono il comportamento concorrendo alla formazione di uno schema comportamentale (habit) e modulando i sintomi di astinenza (Wolkow et al., 2004; Egilmez et al. 1995; Hyman et al., 2006). La fase cronica della dipendenza è quindi l'esito di un neuro adattamento generalizzato alle strutture cortico-sottocorticali che si basa dapprima sulla ricompensa generata dalla cocaina (reward) e successivamente sul valore e la salienza attribuitagli dall'esperienza soggettiva (Diana et al., 2011). In modo ancora più consistente rispetto alle sostanze precedentemente citate i trattamenti farmacologici in vigore per la cocaina sono limitati e con scarsi risultati di efficacia sull'astinenza prolungata (Alba-Ferrara et al., 2014). I farmaci selettivi per la riduzione del craving paiono essere efficaci nel breve termine ma con effetti paradossi successivi (Dackis et al., 2005; Christopher et al., 2012).

TMS e cocaina

Evidenze precliniche hanno dimostrato la capacità della stimolazione magnetica di indurre il rilascio di dopamina nelle strutture mesolimbiche del ratto (Kanno et al., 2004; Keck et al., 2002; Zangen and Hyodo, 2002). I successivi studi nell'uomo hanno confermato tramite l'impiego della PET le capacità neuromodulatorie della stimolazione nel facilitare l'attività dopaminergica inducendo il rilascio di dopamina nell'AVT (Strafella et al., 2001). Considerato il substrato neuropatologico della dipendenza da cocaina alcuni studi hanno utilizzato la rTMS a livello delle CPF con l'ipotesi di favorirne l'attivazione, potenziare il controllo inibitorio e ripristinare un equilibrio interno tramite la modulazione indiretta dell'attività dopaminergica. Camprodon e collaboratori (2007) hanno applicato su 6 maschi cocainomani una singola sessione di rTMS a 10 Hz (90% MT) a livello della CPF_{DL} di sinistra e dopo una settimana su quella

di destra (randomizzate), valutando il craving (Visual Analogue Scale) per la cocaina prima del trattamento, subito dopo e a 4 ore di distanza. I ricercatori hanno trovato che già dopo una singola sessione di rTMS il craving per la cocaina era significativamente ridotto. Tale effetto era selettivo per la stimolazione applicata sulla CPFDL di destra e non si riscontrava per la stimolazione sinistra. Inoltre, come prevedibile, l'effetto trovato si estingueva a 4 ore di distanza dalla stimolazione. Uno studio successivo ha investigato l'effetto di stimolazioni ripetute a livello della CPFDL di sinistra (10 sedute giornaliere, 15 HZ, 100% MT) trovando una riduzione graduale del craving apparentemente in contrasto con lo studio precedente (Politi et al., 2008). Recentemente tale evidenza è stata supportata da un ulteriore studio (Terraneo et al., 2015) condotto su 32 soggetti dipendenti da cocaina trattati con rTMS a livello della CPFDL sinistra (8 sessioni di rTMS, 15 Hz, intensità al 100% della MT, 60 pulsus per treno, interstimolo di 15 secondi, 40 treni, 2400 pulsus totali, 13 min. di stimolazione). Lo studio comprensivo di gruppo di controllo (sham in trattamento farmacologico) ha valutato il consumo di cocaina (test delle urine) e il craving per la sostanza in due fasi, la prima a conclusione del trattamento e la seconda a 63 giorni di distanza (Follow-up). I risultati hanno mostrato un maggior numero di analisi negative per la cocaina tra i soggetti trattati rispetto a quelli appartenenti al gruppo sham. Inoltre, anche il craving per la sostanza risultava essere significativamente ridotto nei soggetti del gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo (Terraneo et al., 2015). In tutti gli studi citati si è utilizzato un coil classico ad 8, e solo nell'ultimo studio un sistema di localizzazione neuroanatomico. È possibile che l'effetto limitato e transiente riscontrato possa essere dovuto oltre che alla diversità nelle procedure sperimentali utilizzate anche alle caratteristiche del campo magnetico generato dal classico 8-coil (Alba-Ferrara et al., 2012). La geometria del dispositivo permette infatti di stimolare al massimo a 2-3 centimetri di profondità dalla superficie del cranio con progressiva riduzione del campo magnetico (Rossi et al., 2004). L'incapacità dei dispositivi classici di raggiungere le strutture più profonde mesencefaliche da cui origina la patologia potrebbe essere all'origine dei transitori benefici clinici osservati. Conseguentemente una stimolazione più profonda potrebbe essere in grado di produrre effetti più selettivi e duraturi nel tempo. In tale ambito la deep brain stimulation (DBS), una pratica chirurgica di stimolazione elettrica cerebrale si è dimostrata efficace nel ridurre il drug-seeking

behaviour in modelli animali (Luigjes et al., 2011; Friedman et al., 2010; 2011; Omelchenko et al., 2009; Balcita-Pedicino et al., 2011). Ovviamente l’invasività della metodica non la rende eleggibile per la pratica clinica ma ha dato supporto scientifico all’impiego di nuovi coil in grado di generare campi magnetici più profondi e circoscritti. Nel 2005 è stato ideato un nuovo coil definito H-coil che per la sua conformazione geometrica e in grado di stimolare l’encefalo più in profondità fino alla corteccia dell’insula (Zangen et al., 2005). Il nuovo dispositivo tramite le proiezione fronto-striatali dalla CPF al mesencefalo potrebbe essere in grado di raggiungere lo striato fino all’AVT favorendo il rilascio di dopamina nell’encefalo e ristabilendo così un equilibrio interno. Tuttavia, nonostante le potenzialità della tecnica non ci sono attualmente studi di efficacia che abbiano investigato l’uso della deepTMS nella dipendenza da cocaina.

La tabella mostra gli studi che hanno applicato la TMS alla dipendenza da cocaina (Bellamoli et al., 2014).

Study	N subjects	Place of stimulation	Number of sessions	Length	Frequency	Intensity of stimulation	Sham stimulation	Assessment	Findings
Camprodon et al. (2007) [55]	6	Bilateral DLPFC	2 sessions	20 trains of 10 s	10 Hz	90% MT	No	Craving, anxiety, happiness, sadness, and discomfort, assessed by VAS	Reduction in craving (with right DLPFC rTMS); reduction in anxiety after right-sided rTMS; increase in happiness after right-sided and in sadness after left-sided rTMS; increase in discomfort equally by left- and right-sided stimulation
Politi et al. (2008) [56]	36	Left DLPFC	10 daily sessions	20 trains of 2 s	15 Hz	100% MT	No	Clinical assessment of craving related symptoms	Reduction in craving

d. Le nuove dipendenze: il Gioco d’Azzardo Patologico (GAP)

In Italia il fenomeno del Gioco d’Azzardo di tipo ricreativo è oramai una pratica socio-culturale diffusa e accettata come forma di intrattenimento e condivisione. La sponsorizzazione mediatica e la diffusione commerciale delle attività connesse al gioco incentivano la pratica rendendola sempre più un’attività privata facilmente accessibile sia agli adulti che ai giovani (slot machine, gioco on-line, gratta e vinci). L’insidiosa penetrazione del gioco nella vita quotidiana con “tossine ambientali” (Grant & Potenza, 2012) porta con se un elevato rischio di isolamento con ripercussioni nella vita sociale, affettiva e lavorativa dell’individuo. Il gioco ricreativo può così progredire in uno stato problematico fino a divenire patologico (Potenza et al., 2013; 2006;) inserendo la persona in una spirale autodistruttiva. Secondo il Ministero della Salute (2011) il 54% della

popolazione italiana pratica il gioco d'azzardo, tra questi la percentuale dei giocatori problematici oscillerebbe tra l'1,3% e il 3,8% e quella dei giocatori d'azzardo patologici tra lo 0,5% e il 2,2% con trend in progressivo aumento. Per molti anni il GAP è stato definito e classificato come un "Disordine del controllo degli impulsi" all'interno del manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali (DSM-IV, APA 1980; 2000; 2004). Tuttavia grazie alle nuove tecniche di imaging funzionale si è potuto indagare più da vicino i substrati neurobiologici del disturbo permettendo una comprensione più approfondita della neuropatologia associata che infine ha determinato una riformulazione teorica del disturbo. Da tali evidenze si è approdati alla fine del maggio 2014 ad una nuova definizione del GAP all'interno del Manuale Diagnostico-Statistico dei disturbi mentali (DSM-V) che lo rinomina come 'Disturbo da Gioco d'Azzardo' e lo inserisce all'interno del capitolo delle '*Substance-Related and Addictive Disorders*' nella sezione '*Disturbo non correlato a sostanze*⁴ classificandolo quindi a tutti gli effetti come una dipendenza. La ridefinizione del paradigma teorico ha avuto un' indubbia rilevanza clinica in quanto ha aperto le porte ad applicazioni terapeutiche fino ad oggi esclusive dei programmi per l'Addiction.

Inquadramento clinico e Substrati neuropatologici

Da un punto di vista clinico il GAP condivide la sintomatologia che caratterizza i disordini da abuso di sostanze nelle diverse fasi di sviluppo e mantenimento (Potenza, 2006). Entrambi i quadri clinici sono infatti caratterizzati dal desiderio smanioso ("craving") di ripetere l'attività appena conclusa (l' abuso o il gambling) dalla progressiva tolleranza (la soddisfazione del desiderio richiede

⁴ *Comportamento da gioco d'azzardo problematico ricorrente e persistente che porta a stress o a un peggioramento clinicamente significativo, come indicato dalla presenza nell'individuo di 4 (o più) dei seguenti sintomi per un periodo di almeno 12 mesi:*

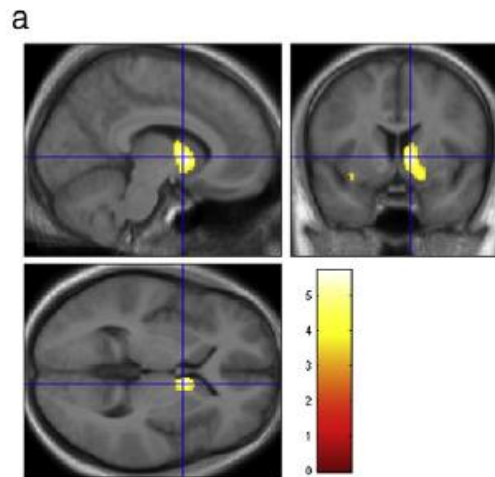
1. *Necessità di giocare una quantità crescente di denaro con lo scopo di raggiungere l'eccitazione desiderata*
2. *È irritabile o irrequieto quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo*
3. *Ha effettuato ripetuti sforzi infruttuosi per controllare, ridurre o interrompere il gioco d'azzardo*
4. *È spesso preoccupato per il gioco d'azzardo (per esempio, ha pensieri persistenti di rivivere esperienze passate del gioco d'azzardo, di problematiche o di pianificazioni future, pensando come ottenere denaro con cui giocare)*
5. *Spesso gioca quando si sente in difficoltà (per esempio, assenza di speranza, in colpa, ansioso, depresso)*
6. *Dopo aver perso soldi al gioco, spesso torna un altro giorno (perdite "inseguite")*
7. *Racconta bugie per nascondere il coinvolgimento nel gioco d'azzardo*
8. *Ha messo a repentaglio o ha perso una relazione significativa, il lavoro, lo studio o una opportunità di carriera a causa del gioco d'azzardo*
9. *Si basa su altri per cercare denaro per alleviare le disperate situazioni finanziarie causate dal gioco d'azzardo*

B *Il comportamento da gioco d'azzardo non è meglio descritto da un episodio maniacale*

Con specificazione della gravità: MEDIA (soddisfatti 4-5 criteri) MODERATA (soddisfatti 6-7 criteri) GRAVE (soddisfatti 8-9 criteri)

quantità o coinvolgimento sempre maggiore), da sintomi di astinenza come ansia e irritabilità quando l'attività viene interrotta e da condotte compulsive con diminuita capacità di controllo (Potenza 2006; 2008). Da un punto di vista neuronatomico gli studi (Potenza 2008; 2013; Balodis et al., 2012) evidenziano il coinvolgimento di substrati neuropatologici analoghi nel GAP e nell'Addiction con attivazioni

anomale a livello della corteccie prefrontali (CPF ventro-mediali e dorso-laterali) (Potenza et al., 2003a; 2003b) e delle strutture più profonde dell'encefalo quali l'insula, l'amigdala, l'ippocampo e il corpo striato che nel loro insieme definiscono il "Sistema della Ricompensa" modulato dall'attività della dopamina (Tamminga et al., 2006; De Ruiter et al., 2009; Goudrian et al., 2005). Come nelle dipendenze da sostanze anche nel GAP l'alterazione del network dopaminergico pare avere un ruolo centrale nello sviluppo e nel mantenimento del comportamento di gioco compulsivo tramite la neuro modulazione delle aree corticali (Wolkow et al., 2004; 2010; Melis et al., 2005; Koob et al., 2010) responsabili delle funzioni cognitive decisionali e di autoregolazione (Grant e Potenza, 2012; Goudrian et al., 2004). Secondo tali premesse stimolando con la rTMS la CPFDL si potrebbe interferire indirettamente con il circuito dopaminergico (Cho et al., 2009), disfunzionale nell'Addiction così come nel GAP, e favorire il rilascio di dopamina nel cervello (Strafella et al., 2003; 2001) così da ristabilire un equilibrio neuronale e ottenere benefici clinici (Joutsa et al., 2012).



Rilascio di dopamina nel Nacc durante il gambling (slot machine). La quantità di dopamina rilasciata correla con la gravità dei sintomi (Joutsa et al., 2012).

Attivazioni cerebrali nei pathological gamblers (PG) e nei cocaine dependence (CD) rispetto ai controlli sani durante l'osservazione di video connessi al gioco (gambling tapes) o alla sostanza (cocaine tapes) (Potenza et al., 2012).

brain region	Talairach coordinates ^a (x, y, z)	radius (mm ²)	subject groups ^b			
			gambling tapes		cocaine tapes	
			PG subjects	PG controls	CD subjects	CD controls
<i>(a) differences in addiction-related BOLD signal changes ((PG-C_{PG}) - (CD-C_{CD}))^c</i>						
right inferior parietal lobule	(-49, -44, 32)	4.20	no change	increased, 0.01	no change	decreased, 0.05
bilateral dorsal anterior cingulate	(-1, 31, 23)	4.96	decreased, 0.05	no change	increased, 0.02	no change
bilateral ventral anterior cingulate	(0, 36, -1)	8.05	decreased, 0.05	no change	increased, 0.005	no change
<i>(b) similarities in addiction-related BOLD signal changes ((PG-C_{PG}) + (CD-C_{CD}))^d</i>						
right posterior cingulate	(-9, -39, 41)	4.21	decreased, 0.01	increased, 0.01	no change	increased, 0.02
bilateral precuneus	(3, -59, 32)	5.45	decreased, 0.02	increased, 0.05	no change	increased, 0.05
right thalamus	(-7, -23, 14)	6.62	decreased, 0.01	increased, 0.05	decreased, 0.05	no change
left insula/ventrolateral prefrontal cortex	(34, 19, 0)	9.62	decreased, 0.02	increased, 0.01	no change	increased, 0.05
right ventral striatum/ventral prefrontal cortex	(-19, 12, -5)	4.88	decreased, 0.05	increased, 0.01	no change	increased, 0.02
left lingual gyrus	(24, -59, -5)	5.09	no change	increased, 0.05	no change	increased, 0.02

TMS e Gioco d'Azzardo Patologico

Un solo studio pilota ha investigato l'effetto della stimolazione magnetica nel trattamento dei sintomi del gioco d'azzardo patologico (Rosenberg et al., 2012). Nella ricerca sono stati coinvolti 5 pathological gamblers (DSM-IV TR) stimolati ad 1HZ con H1-coil sulla CPF DL per 15 sessioni al 110% della soglia motoria. I pazienti sono stati valutati prima e dopo il trattamento con un assessment clinico della gravità sintomatologica (HDRS, HARS, Y-BOCS, SOGS, DAGS, VAS, CGI-I, SAS)⁵. Dall'analisi preliminare⁶ i ricercatori non hanno trovato effetti della stimolazione sul comportamento del gioco che in un solo paziente ha un iniziale arresto per poi riprendere dopo 3 mesi e persistere con viraggi nel tipo di gioco (da slot-machine a gratta e vinci).

I limiti dello studio dovuti all'esigua numerosità del campione e all'assenza di controllo metodologico non lasciano spazio a commenti conclusivi. Tuttavia considerata l'importanza dei parametri di stimolazione è possibile che la frequenza inibitoria utilizzata a livello della CPF DL bilateralmente non sia efficace nel

⁵ HDRS-Hamilton Depression Rating Scale (von Frenckell and Lottin, 1982), ; HARS- Hamilton Anxiety Scale (Hamilton, 1959); Y-BOCS-Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Sulkowski et al., 2008); SOGS-South Oaks Gambling Screen (Winters et al., 1993); DAGS-Dannon and Ainhold Gambling Scale (Pascucci et al., 2012); VAS- Visual Analogue Scale; CGI-I-Clinical Global Impressions-Improvement Scale (Kadouri et al., 2007); SAS- Social Adjustment Scale (Achard et al., 1995).

⁶ Solo 4 soggetti sono stati inclusi nell'analisi, il soggetto n.5 è stato escluso per aver iniziato ad usare cannabis

potenziare la capacità di controllo inibitorio del comportamento di gioco. Tale osservazione trova fondamento in un precedente studio in cui si è dimostrato che la lesione virtuale (1 HZ) con rTMS a livello della CPF DL di destra, e non di sinistra, riduce il controllo inibitorio favorendo scelte rischiose in un task decisionale (Knoch et al., 2006^o; 2006b). Dal momento che H1-coil stimola entrambe le corteccie sebbene con predominanza a sinistra è possibile che si crei uno squilibrio interno che non permette la riorganizzazione con un effetto contraddittorio di ipoattivazione prefrontale (inibizione a sn e inibizione a dx) (Rosenberg et al., 2012).

Parte seconda

*Studio sull'effetto della stimolazione magnetica transcranica profonda nella
dipendenza da cocaina attraverso valutazione dell'intake e assessment
psicologico con follow-up fino a sei mesi.*

1. Ipotesi dello Studio

La neuropatologia della dipendenza da cocaina si caratterizza per la ridotta attività delle cellule dopaminergiche (Wolkow et al., 2007) situate in profondità nell'area ventrale del tegmento (AVT) e in stretta connessione con le strutture anteriori dell'encefalo tramite le proiezioni fronto-striatali (Wolkow et al., 2000; 2004; Everitt et al., 2008). Tale alterazione funzionale si traduce in una minore disponibilità di dopamina (DA) sia a livello sottocorticale che corticale con una generale ipoattivazione delle corteccie prefrontali dorso laterali (CPF DL) e in ultima analisi in una disregolazione del network dopaminergico cortico-mesencefalico (Alba-Ferrara et al., 2014). Dal momento che la rTMS è in grado di modulare l'attività dopaminergica favorendo il rilascio di DA nel Nacc (Strafella et al., 2001; Zangen et al., 2002) aumentandone quindi la disponibilità nell'encefalo abbiamo testato l'effetto della stimolazione nel ridurre la dipendenza da cocaina. Considerati gli effetti transienti riscontrati nelle precedenti ricerche che hanno utilizzato un coil classico a stimolazione superficiale (Zangen et al., 2005; Alba-Ferrara et al., 2012) abbiamo deciso di applicare l'H-coil a livello delle CPF DL così da avere più possibilità di raggiungere le strutture più profonde dell'encefalo (Levkotiz et al., 2015; Harel et al., 2014; Spagnolo et al., 2014; Kieffo et al., 2014) da dove ha origine la disregolazione dopaminergica aumentandone l'attività (Zangen et al., 2005; Roth et al., 2007; Roth et al., 2013; Strafella et al., 2001). Dal momento che l'alterazione del metabolismo cellulare (cerebral blood flow - CBF) coinvolge indistintamente entrambe le CPF DL e che tale disregolazione correla con la gravità del craving per la cocaina (Grant, 1996) abbiamo ipotizzato che stimolando tramite H-coil la CPF DL bilateralmente si potessero raggiungere le strutture profonde mesencefaliche compromesse e favorire l'attività delle cellule dopaminergiche inibite dalla dipendenza favorendo il rilascio di DA e quindi ottenendo effetti terapeutici più consistenti (Diana et al., 2011). Abbiamo quindi ipotizzato il seguente circuito: deepTMS → CPF DL bilaterali → VTA → aumento di DA nell'encefalo → benefici clinici.

2. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso il Servizio per le Tossicodipendenze (Ser.T.) afferente alla Casa della Salute di Marsciano (Pg) dell'Azienda sanitaria locale (Asl2-Umbria) con il supporto finanziario del Dipartimento delle Politiche

Antidroga della Presidenza del consiglio dei Ministri e la collaborazione tra Università degli studi di Sassari (Dip. di Chimica e Farmacia, Lab. di Neuroscienze Cognitive 'G. Minardi'), Università degli studi di Perugia (Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale - Sezione di medicina legale, scienze forensi e medicina dello sport) e Università degli studi di Palermo (Dip. di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche). Tutte le procedure sono state preventivamente approvate dal comitato etico locale (CEAS) in conformità con gli standard delle Good Clinical Practice (Approvazione del 16 dicembre 2010).

2.1 Soggetti

Il reclutamento dei soggetti è stato avviato nel novembre 2011 e si è arrestato nel novembre 2014 per esaurimento dei fondi. Il reclutamento ha avuto luogo direttamente all'interno della struttura (Ser.T.) con la collaborazione delle forze dell'ordine locali che si sono impegnate nel promuovere lo studio sperimentale in atto. Tutti i soggetti inseriti sono stati diagnosticati come dipendenti da sostanza secondo i criteri del manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali (DSM-V). I criteri di inclusione per partecipare allo studio sono stati: maschi e femmine di età compresa tra i 18-65 anni, consumo medio di cocaina nelle quattro settimane precedenti lo screening di 2 volte alla settimana per un consumo totale di 0,5 gr/giorno, essere in grado di leggere e comprendere il consenso informato ed infine essere motivato a smettere l'assunzione. Non potevano prendere parte allo studio i soggetti con storia pregressa o comorbilità con disturbi psichiatrici o neurologici, i soggetti con malattie psichiatriche clinicamente significative (disturbi psicotici, disturbo bipolare o depressione maggiore; ideazione suicidarie); con patologie cerebrali organiche, condizioni mediche instabili, con pace-maker, pompe metalliche impiantate, impianti metallici mobili; con storia di crisi d'astinenza complicata da convulsioni o delirium tremens; uso corrente di farmaci psicoattivi (anticraving, antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, antipsicotici, ansiolitici, stimolanti o ipnotici); con anamnesi positiva anche per un singolo episodio convulsivo in assenza di diagnosi di epilessia o altre diagnosi; con convulsioni febbrili; con malattia epilettica o familiarità per epilessia, con uso corrente di anticonvulsivanti, insulina o ipoglicemizzanti orali; le donne in stato interessante; i soggetti che partecipavano ad un qualsiasi altro trial clinico negli ultimi 60 giorni o quelli coinvolti in un trattamento medico obbligatorio o con

procedimento penale in corso. Tutti i soggetti reclutati hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione dello studio e al trattamento dei dati sensibili in conformità ai criteri definiti dalla legge (196/2013).

Al termine della fase di screening sono stati reclutati 18 soggetti dipendenti da cocaina (DSM-IV), 16 maschi e 2 femmine bilanciati per età, scolarità e durata della dipendenza. I soggetti reclutati sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo sperimentale con stimolazione reale a 10 Hz e al gruppo di controllo con stimolazione fittizia (sham).

Caratteristiche dei Partecipanti (Media ± deviazione standard)	
18 dipendenti da cocaina (10 Hz n.=10; Sham n.=8)	
Maschio/Femmina	16/2
Età (anni)	33,22 ± 8,34
Durata della dipendenza (anni)	10,89 ± 5,95
Scolarità (anni)	11,33 ± 3,9
Impiego lavorativo (S/N)	11/7
State Anxiety Level (STAI-1)	44.43±11.67
Trait Anxiety level (STAI-2)	50.31±11.91
Zung Self Rating Scale for Depression	43.50±8.22

2.2 Procedura sperimentale

a. Timing

Per valutare gli effetti a breve e lungo termine della stimolazione magnetica nel comportamento di dipendenza i soggetti reclutati sono stati valutati con misure psicologiche e tossicologiche prima dell'applicazione della stimolazione (T0-baseline), dopo 1 mese a conclusione del trattamento (T1-post), e con tre appuntamenti successivi di follow-up distanziati in media 3 mesi l'uno dall'altro (T2-T3-T4). Al termine delle fasi di valutazione pre-trattamento (T0) i soggetti sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo di stimolazione reale (10hz) o al gruppo sham (*Grafico n.1*). Contestualmente al trattamento sono state predisposte delle sedute di supporto psicologico settimanali.

b. Assessment

Assessment tossicologico

Il consumo di cocaina nel breve e lungo termine è stato valutato indirettamente attraverso l'analisi del capello. L'analisi della matrice cheratinica è stata elaborata

per rilevare anche l'eventuale presenza di oppiacei e cannabinoidi. L'utilizzo di tale metodo ha permesso di avere una sensibilità e specificità maggiore rispetto al test delle urine nel monitorare il consumo della sostanza nel lungo termine (Ursitti et al., 2001; Magura et al., 1992; DuPont et al., 1995).

Assessment psicologico

Abbiamo inoltre eseguito una valutazione psicologica strutturata dei soggetti reclutati prima del trattamento (T0), dopo (T1) e nei follow-up successivi (T2,T3,T4) tramite tre test che vanno ad indagare rispettivamente (1) l'ansia di stato (STAI-Y1), (2) l'ansia di tratto (STAI-Y2) (Spielberg et al., 1983; 1989) e (3) il tono dell'umore (Zung Self Rating Scale for Depression; Zung, 1986).

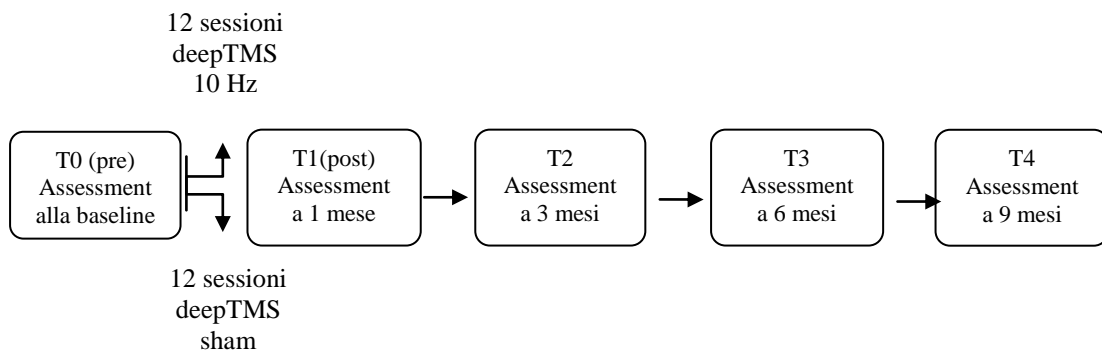
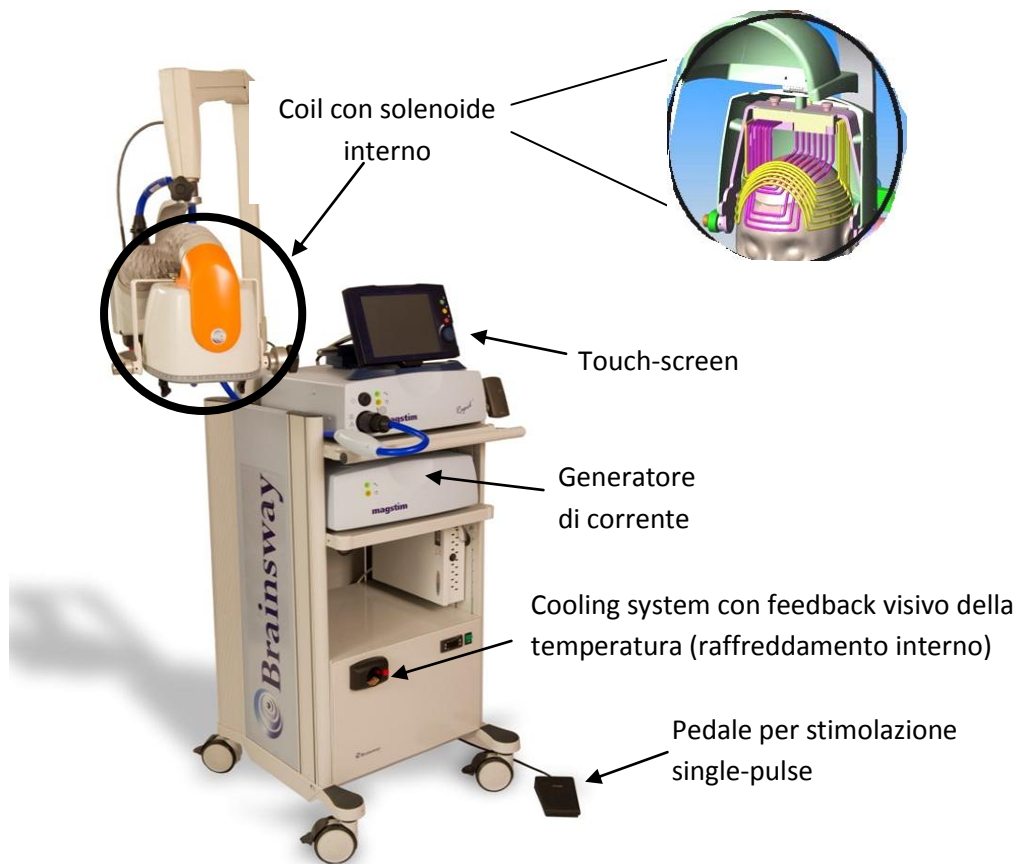


Grafico 1: timing del protocollo sperimentale dalla fase di screening ai follow-up post TMS.

c. La stimolazione profonda non invasiva 'DeepTMS'

Lo stimolatore con H-coil è stato fornito dalla Brainsway Ltd. (Gerusalemme; Israele). Tale dispositivo si compone di un elmetto (coil) all'interno del quale è posto un solenoide a forma di H che per sua configurazione geometrica è in grado di generare un campo magnetico circoscritto alle cortecce prefrontali dorso laterali (CPFDL) bilateralmente e di arrivare in maggiore profondità fino alla corteccia dell'insula (I) (Zangen et al., 2005). L'elmetto è sostenuto da un braccio meccanico che ne permette il posizionamento stazionario sopra la testa del soggetto. Il coil all'interno dell'elmetto è collegato con il generatore elettrico e con il sistema di raffreddamento automatizzato. Tramite il touch screen vengono settati i parametri di stimolazione (frequenza, intensità, n. dei treni, n. dei puls) inclusa la soglia motoria soggettiva. La macchina viene avviata dal passaggio della carta magnetica di 'avvio' sopra il lettore ottico posto accanto al touch

screen mentre la stimolazione viene erogata a seconda della carta 'real' o 'sham' selezionata (Levkovitz et al., 2015). Questo sistema permette l'applicazione randomizzata in cieco di entrambi i protocolli di stimolazione, 'real' o 'sham'. Quest'ultima viene utilizzata come condizione di controllo emettendo lo stesso suono acustico della stimolazione reale senza che sia effettivamente erogata.



Protocollo di stimolazione

Il trattamento è stato composto da 3 sedute a settimana per 4 settimane per un numero totale di 12 sessioni di stimolazione. La stimolazione è stata erogata a livello delle Corteccia prefrontale bilaterale al 100% della soglia motoria (Motor Treshold) definita come l'intensità (μV) minima superiore a $50 \mu\text{V}$ necessaria ad evocare 5 potenziali motori (MEP) su 10 tentativi a livello del muscolo abduktore del pollice (APB). Tale procedura è stata espletata in ogni soggetto preliminarmente all'avvio della prima seduta in modalità single-pulse. Successivamente abbiamo stimolato ogni soggetto con TMS ripetitiva ad una

frequenza di 10Hz/sec considerata efficace nel facilitare l'attività corticale (Haraldsson et al., 2004). Ogni sessione è stata composta da 20 treni ognuno dei quali della durata di 5 secondi con un interstimolo di 15 (sec.) per un totale di 1000 pulsioni per seduta. Ogni seduta ha avuto una durata di circa 8 minuti. Il trattamento sham è stata settato con gli stessi parametri senza che la stimolazione venisse effettivamente erogata. Ad ogni soggetto sono stati forniti dei tappi auricolari per ridurre al minimo il fastidio dovuto al rumore.

CA 10Hz n.	CA Sham n.	Sito di stimolazione	Numero di sessioni	Durata	Frequenza	Intensità di stimolazione (MT %)	Assessment
10	8	CPFDL bilaterale	12	20 treni di 5 secondi; 12 sec. di interstimolo	10 Hz	100%	Intake cocaina; misure psicologiche

2.3 Analisi statistica

L'analisi preliminare è stata volta ad investigare l'omogeneità dei gruppi nelle variabili demografiche (età, scolarità, sesso) e nelle caratteristiche della dipendenza (durata in anni e tipologia di assunzione). Sono stati quindi eseguiti diversi t-test ($p < 0.05$) e abbiamo verificato che i due gruppi sperimentali fossero bilanciati nelle caratteristiche considerate. Successivamente al fine di valutare l'effetto del trattamento nel breve e lungo termine abbiamo eseguito l'analisi della varianza (ANOVA) ad una via per misure ripetute all'interno di ogni gruppo considerando come fattore il tempo ($p < 0.05$). Abbiamo quindi verificato la presenza di outliers, escludendoli, e normalizzato i dati per il confronto grafico tra i due gruppi con baseline comune.

3. Risultati

Al termine delle sedute di trattamento i soggetti non hanno riportato fastidi o complicanze fatta eccezione per un singolo soggetto che ha manifestato un leggero mal di testa risoltosi nelle ore successive. All'interno dei 18 pazienti reclutati 4 hanno abbandonato lo studio prima della fine del trattamento, 3 appartenevano al gruppo 'sham' e soltanto 1 al gruppo 'active'. La tabella sotto riportata mostra anche il totale delle ricadute all'interno dei due gruppi. Al

termine del trattamento 10 pazienti hanno ricevuto la stimolazione a 10 hz completando i follow-up (FU) successivi, mentre 4 sono stati i soggetti ‘sham’ che hanno concluso il protocollo di ricerca. L’analisi del capello è stata raccolta per tutti i pazienti fino al 2° follow-up ovvero fino a 6 mesi di distanza dal trattamento, conseguentemente le analisi statistiche sono state eseguite in tale arco di tempo (1° follow-up a 3 mesi dal trattamento, 2° follow-up a 6 mesi).

18 Cocaine Addicts reclutati		
	10 Hz n.= 10	Sham n.= 8
Completano TMS	90% (9/10)	62% (5/8)
Drop Out	10% (1/10)	37% (3/8)
Relapsed	33% (3/9)	60% (3/5)

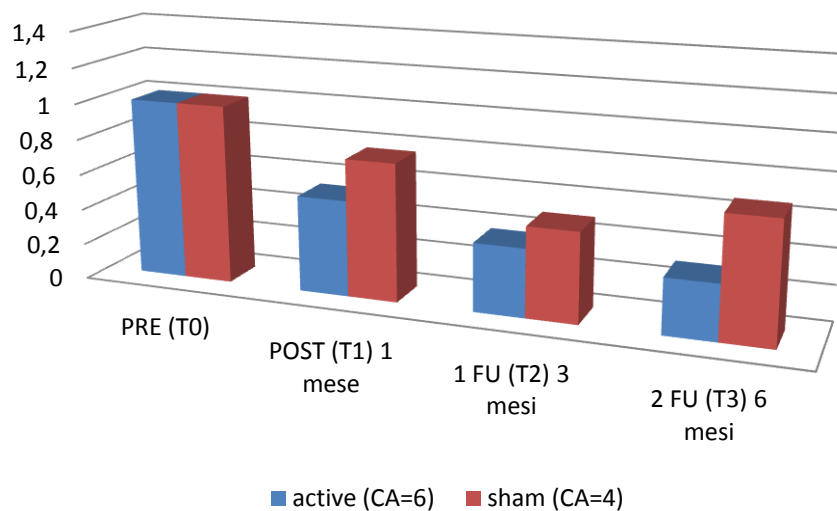
3.1 Dati tossicologici

Tutti i soggetti trattati sono risultati positivi all’analisi del capello esclusivamente per il metabolita della cocaina e negativi per oppiacei e cannabinoidi. L’ANOVA per misure ripetute all’interno dei gruppi ha mostrato un effetto significativo del trattamento solo per il gruppo ‘active’ che ha ricevuto la stimolazione a 10 hz ($F_{3,35}=4.77$; $p=0.009$) e non per il gruppo ‘sham’ con stimolazione fittizia ($F_{3,19} = 2,05$; $p=.16$). l’analisi dei post-hoc con correzione Studentized Newman-Keuls (SNK) ha quindi permesso di confrontare il gruppo ‘active’ nei diversi tempi e di rilevare i confronti significativi nei tempi T0-T3 ($p<0.05$).

Abbiamo quindi eseguito un’analisi più approfondita eliminando i soggetti che si discostavano oltre 2 deviazioni standard dalla media (*outlier*) e normalizzando i valori rapportandoli all’unità così da ottenere una baseline comune a tutti i soggetti. Al termine dei processi di trasformazione sono stati analizzati 10 soggetti, 6 appartenenti al gruppo ‘active’ e 4 al gruppo ‘sham’. L’analisi della varianza (ANOVA) ad una via per misure ripetute utilizzando come fattore il tempo ha mostrato nuovamente la significatività nel gruppo ‘active’ ($F_{3,23}=3.42$; $p=0.04$) e non nel gruppo sham ($F_{3,15}=1.88$; $p=0.20$). L’analisi tramite post-hoc ha evidenziato nuovamente una significatività nel gruppo dei trattati tra i tempi T0-T3 ($p<0.05$).

14 Cocaine Addicts completano TMS		
	10 Hz n.= 9	Sham n.= 5
Analizzati	66% (6/9)	80% (4/5)
Outlier	33% (3/9)	20% (1/5)

Unitary cocaine amount

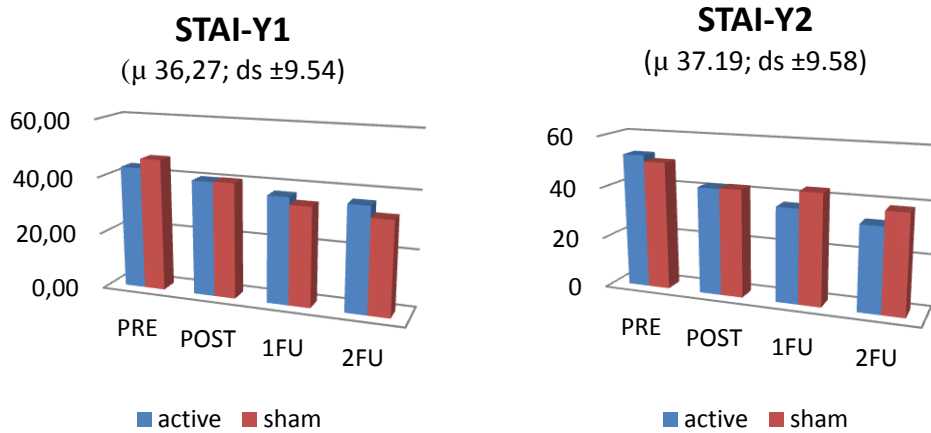


Il grafico mostra l'intake medio di cocaina nel tempo nei due gruppi proporzionato con l'unità alla baseline (normalizzazione).

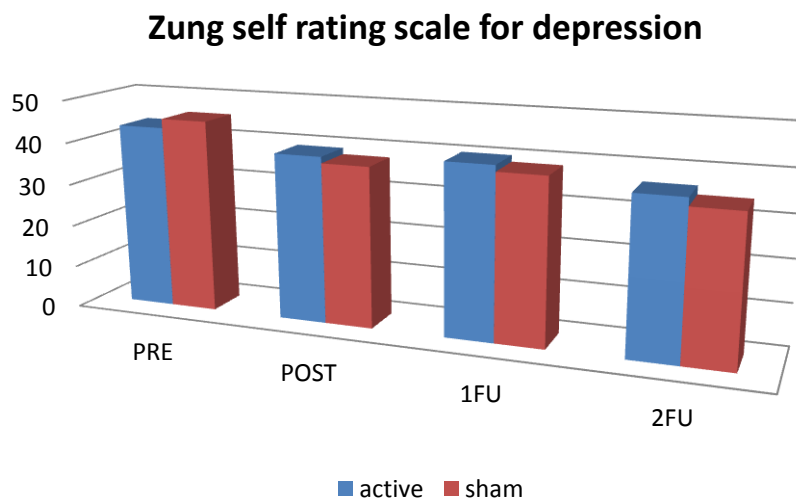
3.2 Dati psicologici

Le analisi preliminari volte ad indagare l'omogeneità dei gruppi alla baseline hanno dato esito positivo dimostrando il bilanciamento tra i due gruppi. L'analisi della varianza ad una via (ANOVA) sui punteggi dello STAY-1 raccolti nei due gruppi non ha evidenziato alcun effetto del protocollo nel tempo (T0→T3) (active: $F_{3,24}=1.95$; $p=.15$; sham: $F_{3,9}=2.61$; $p=.11$). Al contrario i punteggi dello STAY-2 sono risultati significativamente decrescenti sia nel gruppo 'active' ($F_{3,24}= 5.33$; $p=.00$) che in quello sham ($F_{3,9}=4.43$; $p=.03$). Degno di nota è il dato che in entrambi i gruppi i punteggi dello STAY-1 e dello STAY-2 si sono mantenuti nei limiti della norma dalla fine del trattamento fino a sei mesi ($36,27\pm 9.54$; 37.19 ± 9.58). Per quanto riguarda i punteggi della Zung self rating scale le analisi non hanno evidenziato differenze significative nei due gruppi

(active: $F_{3,24}=2.30$; $p=.10$; sham: $F_{3,9}=2.05$; $p=.18$) rimanendo in entrambi nei range di normalità fino a 6 mesi dal trattamento.



I grafici mostrano i punteggi medi nei due gruppi relativi all'ansia di stato (STAI-Y1) e l'ansia di tratto (STAI-Y2) nel tempo. Nota: PRE, prima del trattamento; POST, alla fine del trattamento; 1FU, primo follow up dopo 3 mesi; 2FU secondo follow up dopo 6 mesi.



Il grafico mostra i punteggi medi riportati alla zung self rating scale nei due gruppi nel tempo. Nota: Score: 25-49 range di normalità; 50-59 Depressione media; 60-69 Depressione moderata ; 70 e superiori Depressione grave.

4. Discussione

Il progetto di ricerca sopra esposto ha indagato le potenzialità terapeutiche di una metodica innovativa e assolutamente all'avanguardia nel trattamento dei comportamenti di dipendenza. Tale tecnica denominata stimolazione magnetica transcranica (TMS) è in grado di modulare l'attività neuronale inibendola o favorendola attraverso l'induzione di campi elettromagnetici applicati a livello della superficie corticale. Dal momento che molte delle neuropatologie conosciute dalla moderna medicina, compresa l'Addiction, sono caratterizzate da un'alterazione nell'attività neuronale la TMS ha trovato impiego intorno alla fine del XX secolo dapprima in ambito sperimentale e poi in contesti clinico-riabilitativi con risultati incoraggianti. Per quanto riguarda le ricerche in materia di dipendenza la TMS è già stato dimostrato essere efficace nel ridurre il desiderio smanioso (craving) per la sostanza con transitori benefici clinici, tuttavia i limiti metodologici riguardanti la variabilità nei protocolli di stimolazioni applicati e l'assenza di gruppi di controllo non ha permesso fino ad oggi di porre conclusioni definitive sull'efficacia terapeutica della TMS. Partendo dalle evidenze che dimostrano una disregolazione del sistema dopaminergico nella dipendenza con un neuro adattamento diffuso abbiamo indagato le potenzialità della stimolazione magnetica transcranica profonda chiamata '*deepTMS*' nel trattamento specifico della dipendenza da cocaina. Gli effetti della stimolazioni sul comportamento di dipendenza sono stati valutati attraverso l'intake della cocaina prima del trattamento, al termine e in momenti successivi a tre e sei mesi di distanza dalla fine del protocollo. Ciò che è emerso dallo studio è una riduzione significativa della concentrazione di cocaina nel capello soltanto nei soggetti trattati con stimolazione reale (active) eccitatoria a 10Hz a livello delle cortecce prefrontali dorso laterali bilaterali (CPFDL-bil) a differenza del gruppo esposto alla stimolazione fittizia (sham) che non ha mostrato lo stesso beneficio. In altre parole solo i soggetti appartenenti al gruppo 'active' mostrano un cambiamento nel comportamento di dipendenza consistente nella significativa riduzione dell'assunzione di cocaina a seguito del trattamento con stimolatore profondo. Tale dispositivo, a differenza del classico coil normalmente impiegato negli studi precedenti, è in grado di stimolare più in profondità nell'encefalo fino a raggiungere le strutture primariamente coinvolte nella neuro patogenesi

dell'addiction e quindi si ipotizza essere in grado di agire all'origine del disturbo potenziando così l'efficacia terapeutica della stimolazione con benefici clinici nel lungo termine. A tale proposito l'analisi eseguita a posteriore (post-hoc) ha evidenziato l'effetto puntuale della stimolazione a 10Hz nell'arco temporale considerato che risulta essere significativamente rilevante a sei mesi di distanza dalla fine del trattamento (T0-T3), mentre non si sono osservate differenze significative nei confronti tra la baseline e il post trattamento (T0-T1) e nel breve termine a tre mesi di distanza (T0-T2). Per comprendere tale risultato è necessario considerare che l'effetto terapeutico della stimolazione nel ridurre il comportamento di dipendenza è stato indagato attraverso una valutazione oggettiva di tipo biochimico (analisi del capello) in grado di monitorare l'andamento dell'assunzione nel tempo in maniera retrospettivo. Le caratteristiche di tale analisi hanno permesso di interpretare l'assenza di effetto della TMS nel breve termine, ovvero subito dopo il trattamento e a tre mesi di distanza da esso, da punto di vista farmacocinetico. Infatti, affinché i metaboliti della cocaina vengano completamente smaltiti e non se ne rilevi traccia nella matrice cheratinica si necessita di un periodo di tempo compreso tra i due e i quattro mesi (Felli et al., 2005; Garcia-Bournissen et al., 2009; Gambelunghe et al., 2005). Oltre a dare una prospettiva nel lungo termine del comportamento di dipendenza, tale procedura giustifica perché l'effetto della stimolazione sia stato rilevato nel gruppo 'active' solo a sei mesi di distanza dal trattamento e non prima. Sebbene non significativa, si è osservata un iniziale diminuzione dei valori anche nel gruppo sottoposto a stimolazione fittizia (sham). Tale risultato può essere interpretato come un iniziale effetto placebo del trattamento che come si evince tende a scomparire dopo 3 mesi con incremento dei valori a 6 mesi di distanza dal trattamento. Sebbene l'esiguità numerica del campione non permetta di giungere a conclusioni definitive sull'efficacia della metodica impiegata, i dati riportati dimostrano che dodici sedute di stimolazione ripetitiva a 10 Hz sono efficaci nel ridurre significativamente l'assunzione di cocaina con effetti duraturi a sei mesi di distanza dal trattamento e incoraggiano quindi a proseguire le ricerche sulle applicazioni terapeutiche della stimolazione magnetica nell'ambito delle dipendenze. Da un punto di vista neuro funzionale è ipotizzabile che la stimolazione profonda possa ristabilire un equilibrio nei circuiti coinvolti attraverso meccanismi dapprima top-down tramite le proiezioni cortico-striatali

che connettono le corteccie prefrontali con i nuclei mesencefalici coinvolti nella neuropatologia e successivamente attraverso meccanismi bottom-up che gioverebbero della ripristinata attività dopaminergica con effetti diffusi a livello corticale in una sorta di meccanismo di retro feed-back. Per verificare tale ipotesi sarebbe necessario dapprima, ovviare ai limiti metodologici dello studio aumentando la numerosità del campione e bilanciando i gruppi inserendo nel protocollo anche sessioni con TMS inibitoria così da definire i parametri di stimolazione maggiormente efficaci, e quindi considerare delle misure neurofunzionali che rendano evidenza delle potenzialità modulatorie della stimolazione così da mettere in relazione l'outcome clinico con l'imaging funzionale e valutare i correlati neuro anatomici del trattamento. Questo permetterebbe di ottenere una comprensione più approfondita dei substrati neuropatologici alla base del comportamento di Addiction e di elaborare dei protocolli terapeutici ad hoc che integrino la stimolazione transcranica con i trattamenti attualmente disponibili nel panorama riabilitativo.

Parte terza

L'avvento delle nuove dipendenze

Studio pilota di imaging funzionale e neuro navigazione integrate a stimolazione magnetica transcranica superficiale e terapia funzionale nel trattamento del gioco d'azzardo patologico.

Introduzione

Il presente studio è stato progettato sulla base dell'emergenza socio-sanitaria che il gioco d'azzardo patologico (GAP) è andato a rappresentare negli ultimi anni. È nato infatti dall'esigenza di progetti terapeutici sempre più efficaci e soddisfacenti e ha trovato presupposti teorici nelle ultime indagini neuroscientifiche in materia di Addiction che supportano le analogie cliniche e neurobiologiche tra il GAP e la dipendenza da sostanze. Il progetto si pone quindi in un'ottica terapeutica e di prevenzione volta al potenziamento degli strumenti terapeutici-riabilitativi attualmente a disposizione nel panorama delle dipendenze e all'identificazione dei soggetti a rischio tramite una presa in carico globale. La ricerca si è perciò avvalsa della collaborazione di più servizi specialistici per poter avere una prospettiva quanto più esaustiva del fenomeno del gioco d'azzardo declinandolo da un punto di vista neuro-anatomo-funzionale, psicodiagnostico e relazionale in un'ottica integrata.

1. Ipotesi dello studio

Le evidenze scientifiche (Potenza 2008; Potenza 2012; Balodis 2012) dimostrano il coinvolgimento di substrati neurali analoghi nel GAP e nell'Addiction con attivazioni anomale a livello delle corteccie prefrontali (CPF) ventro-mediali/dorso-laterali e delle strutture più profonde dell'encefalo quali l'insula, l'amigdala, l'ippocampo e il corpo striato che nel loro insieme definiscono il "Sistema della Ricompensa" (Tammimga et al., 2006; De Ruiter et al., 2009; Van Holst et al., 2010). Tale sistema, coinvolto sia nel GAP che nell'Addiction, è modulato dall'attività dopaminergica mesolimbica che come dimostrano gli studi risulta inibita in entrambe le condizioni (Wolkow et al., 2004; 2010; Melis 2005; Koob et al., 2010) con effetti dirompenti sulla regolazione dei meccanismi di gratificazione/ricompensa e conseguentemente sul comportamento di dipendenza influenzando le capacità cognitive decisionali e di autoregolazione (Potenza et al., 2012; Goudriaan et al., 2004; 2009). Dal momento che la TMS è in grado di intervenire a livello dei circuiti neuronali compromessi nell'Addiction stimolando indirettamente il rilascio di dopamina (DA) (Strafella et al., 2003) e riducendo la condotta impulsiva attraverso la modulazione della corteccia prefrontale dorso laterale (CPFdl) (Cho et al., 2009; 2010) abbiamo ipotizzato che

applicando la TMS a livello della CPF DL nei giocatori d'azzardo patologico sia possibile potenziare l'attività delle aree disfunzionali e ristabilire un equilibrio cortico-sottocorticale mediante il ripristino della naturale attività dopaminergica mesencefalica così da indurre effetti terapeutici nel lungo termine.

Il disegno di ricerca ha quindi lo scopo di testare l'efficacia terapeutica del trattamento con stimolatore magnetico e del trattamento psicoterapico normalmente utilizzato nella pratica clinica. In particolar modo la terapia cognitivo comportamentale e gli antidepressivi hanno mostrato buone prove di efficacia nel trattamento del GAP (Lorains et al, 2012). Tuttavia nel presente studio abbiamo deciso di testare gli effetti a livello clinico e neurale della terapia funzionale (TF), una forma di psicoterapia che, oltre ad utilizzare delle tecniche cognitive, emotive e comportamentali, agisce direttamente sul corpo del paziente, intervenendo così su diversi sistemi integrati. Tali tecniche si basano su una solida cornice etiopatogenica e su un valido background metodologico. La TF può essere una pratica eleggibile nel trattamento del gambling in quanto mira a ripristinare quei fattori di resilienza e quei funzionamenti di fondo che aiutano il giocatore patologico a non cedere più al craving e ad accedere invece a forme di gratificazione più sane (Rispoli, 2004). L'effetto del trattamento (TMS/TF) viene valutato oltre che attraverso uno strutturato assessment psicodiagnostico attraverso l'imaging funzionale tramite la risonanza magnetica funzionale per immagini (fMRI) mentre il soggetto è impegnato in un compito di inibizione comportamentale.

2. Materiali e metodi

Lo studio viene attualmente portato avanti presso l'unità operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia del Policlinico Universitario Paolo Giaccone con il supporto del servizio di diagnostica per immagini e la collaborazione del Centro per le Dipendenze Senza Sostanze (CEDISS - Asp Palermo) con la preliminare autorizzazione del comitato etico locale e nel rispetto della *Good Clinical Practice*.

2.1. Soggetti

Il progetto prevede il reclutamento presso il CEDISS di 30 pathological gamblers (PGs) esclusivamente uomini selezionati secondo i criteri del DSM-V e di 10

soggetti di controllo sani omogenei per età, sesso, dominanza emisferica e scolarizzazione. In fase di screening viene valutata l'eleggibilità del paziente sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione⁷ quindi viene fatto firmare il consenso informato per la partecipazione allo studio e al trattamento con TMS o con TF. Una volta conclusa la fase di screening i pazienti vengono sottoposti alla risonanza magnetica funzionale (fMRI) e assegnati in modo randomizzato ad uno dei due trattamenti sperimentali TMS o TF.

2.2. Procedura sperimentale

a. Timing

Terminata la fase di screening i soggetti reclutati vengono valutati prima (T0) e dopo il trattamento (T1) attraverso un assessment psicodiagnostico e neurofunzionale.

b. Assessment

Assessment clinico

La valutazione dei sintomi clinici del gioco d'azzardo viene effettuata attraverso la South Oaks Gambling Screen (SOGS) (Leiseur e Blum, 1987) e la Gambling Attitudes and Beliefs Survey (GABS) (Capitanucci et al., 2004), mentre i tratti di personalità con particolare focus sul temperamento e l'impulsività vengono indagati attraverso Temperament and Character Inventory – Revised (TCI-R), Symptom Checklist - 90 (SCL-90) e la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). Nello specifico il SOGS è tra gli strumenti maggiormente diffusi a livello mondiale negli studi epidemiologici e clinici. Esso permette di evidenziare velocemente la probabile presenza di problemi di gioco, consentendo di conoscere nei dettagli le abitudini degli intervistati. Fornisce inoltre informazioni sulle implicazioni del gioco a livello del contesto socio-familiare. Il valore massimo attribuibile è di 20 punti con un cut-off di 5 indicativo di una condotta patologica.

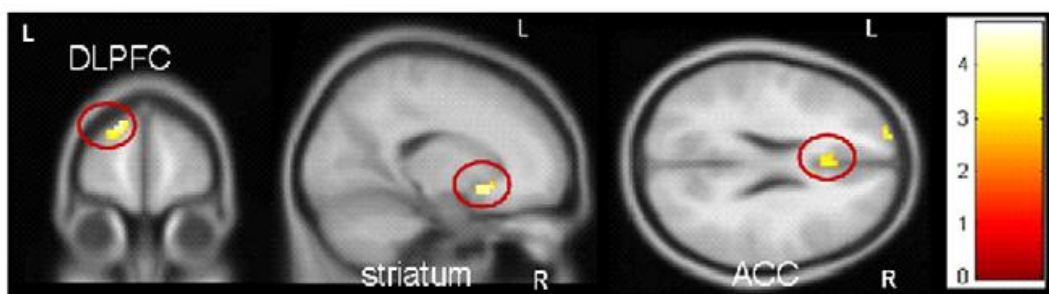
⁷Criteri di inclusione: 1) Uomini con diagnosi di PG secondo il DSM-5; 2) età compresa tra 25 e 50 anni; 3) destrimani; 4) in grado di comprendere e firmare il consenso informato. Criteri di esclusione: schizofrenia o altri disturbi psicotici; disturbo bipolare; disturbo ossessivo-compulsivo; abuso o dipendenza da sostanza (escluso nicotina); disturbo post-traumatico da stress; trattamento psicoterapico per altri disturbi nei pregressi 12 mesi; trattamento con TMS nei pregressi 6 mesi; patologie neurologiche degenerative, esposizione a fattori neurotossici e traumi cranici; difficoltà nel leggere l'italiano; malattia di Parkinson in trattamento con dopamino mimetici; pace-maker o impianti metallici (protesi o altro non compatibile con la presenza di campi magnetici); assunzione regolare di farmaci psicotropi; presenza di epilessia o familiarità positiva per epilessia; assunzione di farmaci anticonvulsivanti, insulina, ipoglicemizzanti orali; altra partecipazione ad altri trials clinici.

Punteggi tra 3 e 5 identificano giocatori a rischio. Considerato l'aspetto retrospettivo del test molti autori suggeriscono l'impiego di almeno un altro strumento di screening e per tale motivo è stato inserito il GABS che affronta in modo diretto alcune delle aree di comportamento ed i percorsi di pensiero tipici del giocatore patologico. (In appendice).

Assessment Neurofunzionale: fMRI in un task di go/no-go

Dagli studi di imaging cerebrale (fMRI) sappiamo che i giocatori d'azzardo problematici hanno una reattività agli stimoli (cue-reactivity) connessi al gioco che non si osserva nei soggetti sani (Goudriaan et al., 2010; Crockford et al., 2005). In particolare dall'analisi del flusso sanguigno cerebrale (BOLD) si evidenzia una maggiore perfusione a livello dell'Amigdala, cella CC e della CPFDL/VM in risposta ad immagini 'gambling' (Van Hols et al., 2012). Lo stesso pattern di attivazione si osserva nei soggetti tossicodipendenti o alcol dipendenti quando vedono immagini connesse alla sostanza d'abuso (Wrase et al., 2007; Gruss et al., 2004). Paradossalmente quando ottengono la ricompensa monetaria i soggetti dipendenti dal gioco in modo cronico mostrano di essere meno sensibili alla ricompensa così come alla perdita (Beck et al., 2009; Park et al., 2010) come dimostrato dalla minor attivazione rispetto ai sani a livello dello striato ventrale e della CPFvm/l (de Ruiter et al., 2008; Reuter et al., 2005). Tale dato supporta ancora una volta il substrato compulsivo della dipendenza e della sua natura coercitiva. La mancata inibizione comportamentale tipica del drug seeking behaviour trova riscontro negli studi di imaging cerebrale che dimostrano una minor attivazione delle CPFvl destra e della CPFDL bilaterali durante task di inibizione della risposta (De Ruiter et al., 2011; Potenza et al., 2003). In tali compiti, l'accuratezza dei PGs nei blocchi 'positivi' e 'gambling' pare essere migliore rispetto ai soggetti di controllo sebbene con tempi di reazione più lunghi (Van Holst et al., 2012).

In altre parole pare che quando ai giocatori d'azzardo è richiesto un elevato controllo cognitivo mettono in atto strategie compensative reclutando un maggior numero di aree e performando meglio rispetto ai controlli a discapito di tempi di reazione più lunghi.



Analisi della salienza: maggior attivazione nei PGs rispetto ai controlli nella CPFDL dx; nello striato ventrale dx e nella CCA in risposta a immagini gambling e positive (Van Holst et al., 2012)

Sulla scia di tali evidenze abbiamo riproposto un task ‘go/no-go’ (Van Holst et al., 2012) modificato e semplificato con 4 blocchi di immagini positive, negative, neutre e relative al gambling allo scopo di valutare l’attivazione neurale selettiva per gli stimoli ‘gambling’ (CPFVL/CPFDL/CC) e confrontarla prima e dopo TMS/FT così da evincere l’effetto netto dei due trattamenti in relazione alla performance.

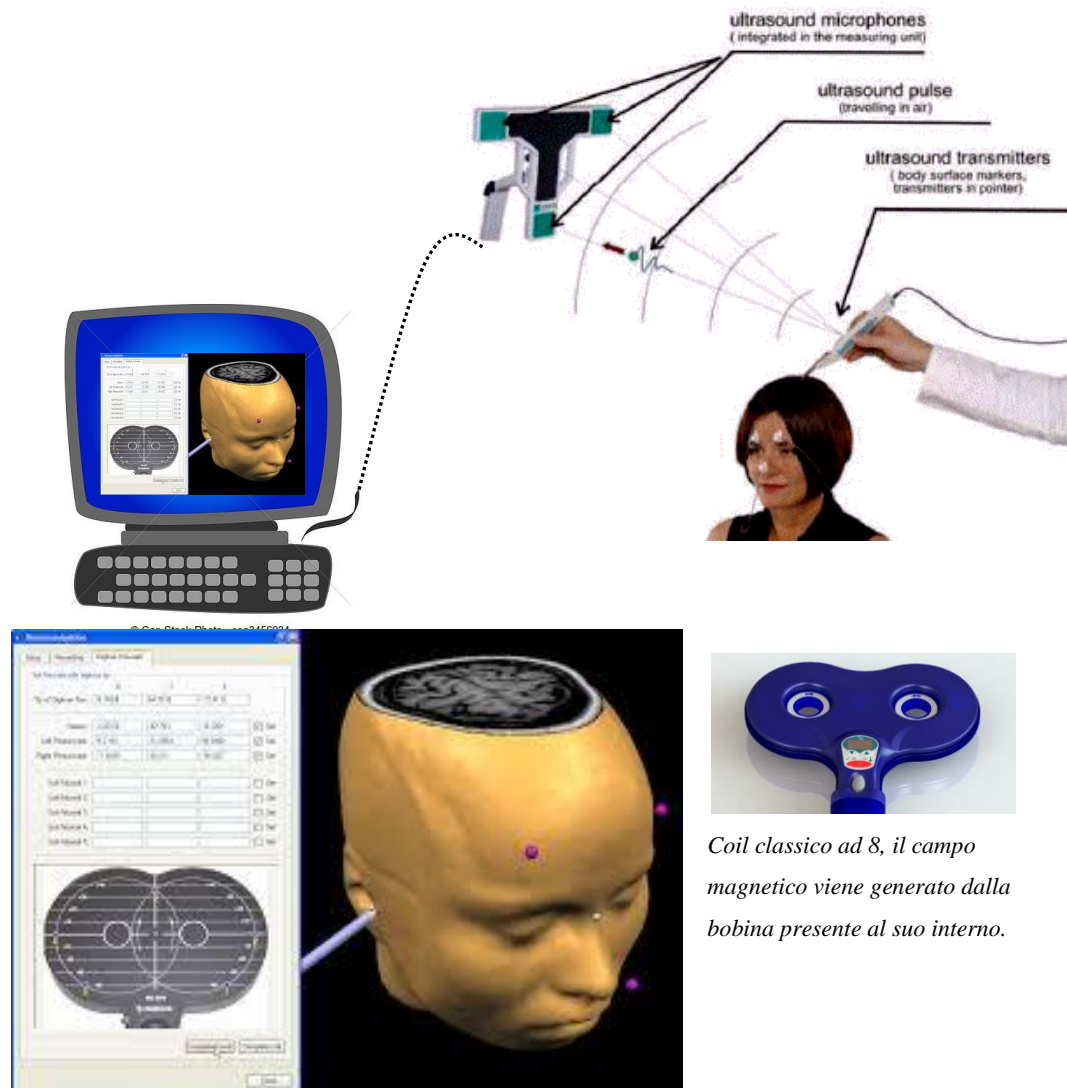
Strutturazione task

Ogni blocco consiste in 35 immagini mostrate 4 volte e presentate in rapida successione per 800ms ciascuna, per un totale di 140 immagini per blocco. I blocchi sono così strutturati: Primo blocco: 25 immagini a valenza positiva + 10 neutre, Secondo blocco: 25 immagini a valenza negativa + 10 neutre, Terzo blocco: 25 immagini neutre + 10 neutre in cui è presente un veicolo, Quarto blocco: 25 immagini associate al gioco + 10 neutre. In ogni sessione vengono presentati 100 stimoli ‘go’ e 40 stimoli ‘no-go’. Il paradigma viene sottoposto a tutti i soggetti reclutati con un training di familiarizzazione al compito prima di ogni sessione di risonanza costituito da 90 immagini (70 go e 20 no-go) solo positive e negative. Gli outcome comportamentali consistono nell’accuratezza misurata tramite la percentuale di errori/successi e nei tempi di reazione per immagine. Le attivazioni e le performance sono quindi confrontate nei tempi T0 e T1 così da valutare gli effetti del trattamento a livello neuro funzionale e cognitivo-comportamentale.

c. TMS integrata a neuronavigazione

Per la stimolazione magnetica abbiamo utilizzato il coil classico ad 8. Tale dispositivo è in grado di stimolare fino a 2-3 centimetri sotto la corteccia in modo

abbastanza focalizzato. La localizzazione dell'area è stata supportata da un sistema integrato di interfaccia grafica su pc (BrainVojager, BrainInnovation, Maastricht, The Netherlands) che permette di riprodurre tridimensionalmente le immagini di risonanza del soggetto evidenziandone l'area da stimolare e quindi di localizzare la suddetta sulla testa del soggetto attraverso un sistema di emettitori/ricevitori (zebris) in comunicazione con il software.



Protocollo di stimolazione

A differenza dello studio precedente stiamo impiegando uno stimolatore con coil classico ad 8 (magstim). La stimolazione è erogata al 90% della MT, con una frequenza inibitoria di 1 Hz a livello della CPF DL (per la scelta del sito di

stimolazione si veda il paragrafo ‘*Analisi Neurofunzionali Preliminare*’). Ogni treno è stato composto di 10 pulsii con interstimolo di 1 secondo per un totale di 180 treni e 1800 pulsii. La durata del trattamento è di circa 30’ a seduta per un totale di 18 sedute di due volte a settimana.

Sito di stimolazione	Numero di sessioni	Durata	Frequenza	Intensità di stimolazione (MT %)
CPF DL destra	18	180 treni; 1800 pulsii 1 sec. di interstimolo	1 Hz	90%

3 Risultati preliminari

Allo stato attuale dei lavori sono stati reclutati 11 giocatori d’azzardo patologici PGs (età media di 41 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti all’assessment neuro funzionale e psicodiagnostico prima dell’avvio del trattamento. Sette pazienti sono stati randomizzati al protocollo con TMS e quattro a quello con TF. Dei soggetti trattati con TMS cinque sono stati i drop-out (due active; tre sham), mentre un soggetto ha interrotto il trattamento psicoterapico prima del termine. In tale trattazione si è deciso per coerenza di contenuti di esporre solo i dati riferiti ai soggetti trattati con TMS. La disponibilità delle misure di outcome nel gruppo è data dalla variabilità nei tempi di reclutamento. Gli unici due soggetti che hanno completato il trattamento con TMS hanno effettuato ad oggi l’assessment psicodiagnostico post stimolazione e sono in attesa del follow-up neuro funzionale.

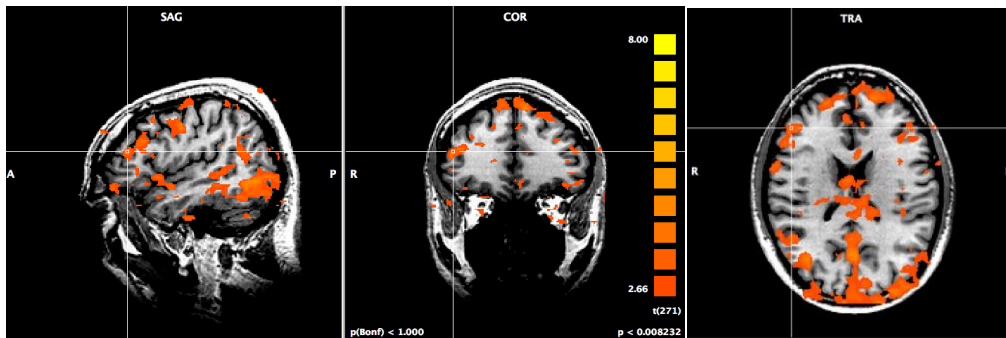
Caratteristiche dei Partecipanti ($\mu \pm ds$)		11 PGs reclutati	
11 PGs		TMS n.= 7	TF n.= 4
Maschio	11		
Età (anni)	41 \pm 9	End treatment	2/7 3/4
Durata dipendenza (anni)	13,9 \pm 11,3	Drop-out	5/7 1/4

Nota: PGs pathological gamblers; TF terapia funzionale; TMS stimolazione magnetica transcranica

3.1 *Analisi neuro funzionale preliminare (fMRI-gambling)*

Al fine di evidenziare le variazioni nell’attivazione cerebrale durante la visione delle immagini abbiamo analizzato le risonanze dei 7 PGs associati al protocollo con TMS tramite un *General Linear Model di gruppo* e successiva procedura

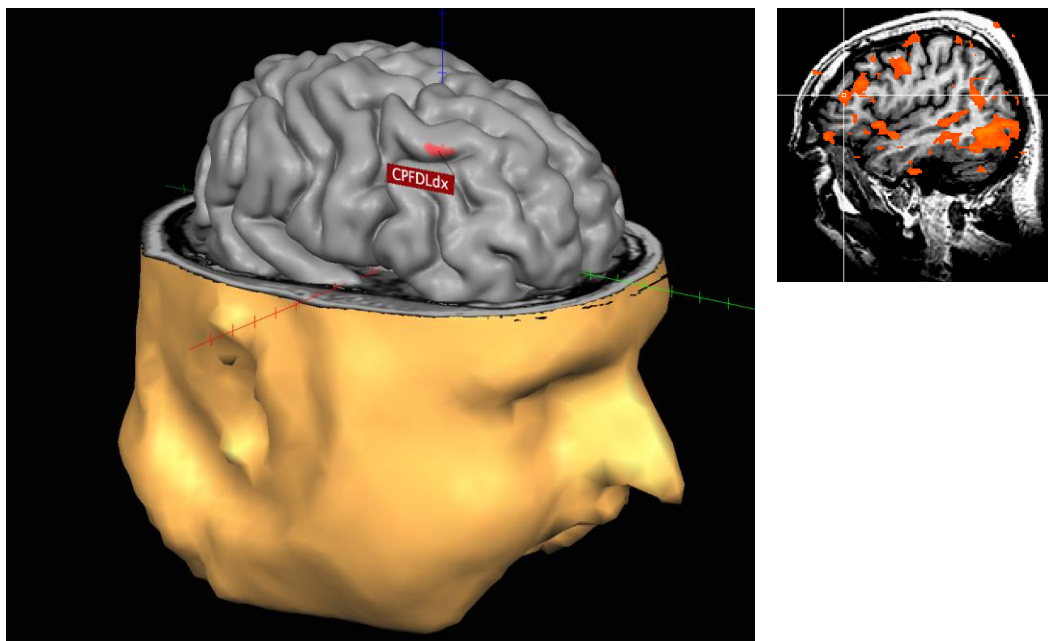
sottrattiva tra il blocco ‘gambling’ e le altre condizioni di controllo (positivo/negativo/neutro). Dall’analisi funzionale eseguita con sistema di riferimento neuro-natomo-funzionale è emersa una maggiore attivazione a livello della CPFDL di destra nel blocco ‘gambling’ rispetto alle altre condizioni di controllo. In altre parole quando i soggetti osservano le immagini connesse al gioco mostrano un’attivazione cerebrale più intensa nella corteccia prefrontale di destra rispetto a quando vedono immagini positive, negative o neutre come dimostrato dalle immagini sotto riportate. Questo ha permesso di focalizzare la stimolazione a livello della CPFDL destra con l’obiettivo di valutarne gli effetti a livello del comportamento di gioco e di neuroimaging funzionale post trattamento.



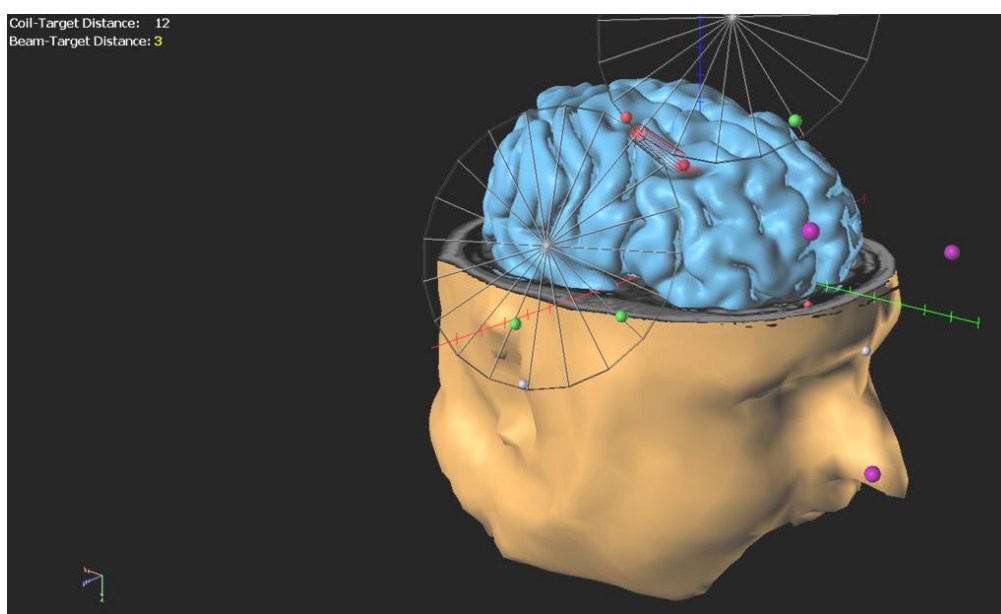
Le immagini mostrano le attivazioni cerebrali in risposta alle immagini connesse al gioco dei 7 PGs prima di iniziare il trattamento con TMS. Come si osserva c’è una maggiore attivazione a livello della CPFDL di destra (intersezione degli assi) rispetto a quella di sinistra.

Elaborazione 3d della mappa corticale e neuronavigazione

Abbiamo quindi elaborato la mappa delle attivazioni connesse al blocco ‘gambling’ per ogni singolo soggetto e creato per ognuno di essi un modello tridimensionale (3d) dell’encefalo. Le successive analisi sono state volte ad isolare l’attivazione a livello della corteccia prefrontale dorso laterale destra così da avere un riferimento puntuale del sito da stimolare sulla base delle coordinate soggettive (coordinate in ACPC). La figura riportata in basso mostra il sito di stimolazione (CPFDL dx) nella rappresentazione 3d dell’encefalo di uno dei soggetti stimolati.



Il passo successivo è consistito nell'utilizzo della neuronavigazione per creare l'interfaccia tra il modello virtuale dell'encefalo, il paziente e il coil così da avere un sistema di localizzazione affidabile durante l'applicazione della stimolazione. Tale procedura è stata ripetuta per ogni soggetto ad ogni sessione del trattamento. Nella figura sotto è riportato il setting di stimolazione di uno dei due soggetti trattati con TMS. Come si può osservare dal numero in giallo riportato in alto a sinistra l'erogazione del campo magnetico (beam) avviene in modo puntuale e specifico nell'area d'interesse (il numero decresce con la sovrapposizione dell'impulso alla regione target).



3.2 Outcome psicodiagnostico

In tale contesto si è deciso di mostrare solo i dati relativi agli indicatori clinici della gravità del gioco d'azzardo dei due pazienti inseriti nel protocollo con TMS. I due soggetti sono stati associati in modo randomizzato alla stimolazione fittizia (sham) e al protocollo con stimolazione reale a 10 Hz.

PGs	TMS	SOGS		GABS	
		PRE	POST	PRE	POST
PG01	TMS sham	7	10	43	68
PG02	TMS 10Hz	14	11	58	58

Nota: SOGS, South Oaks Gambling Screen, valori di riferimento: 0-2 nessun problema, 3-4 giocatore a rischio, 5 e sup. giocatore d'azzardo patologica; GABS, Gambling Attitudes and Beliefs Survey; PRE, prima del trattamento; POST, dopo 18 sedute di trattamento (due mesi ca.).

4 Discussione

Lo studio attualmente in corso sul trattamento del GAP con TMS integrata a neuronavigazione funzionale si inserisce in una cornice scientifica caratterizzata da un intenso dibattito su quali siano i parametri di stimolazione più efficaci e quali le procedure sperimentali più valide per ottimizzarne gli effetti. Sebbene in tale sede non sia possibile tratte conclusioni definitive è importante sottolineare l'attualità e l'innovazione del progetto in termini di impianto sperimentale adottato le cui caratteristiche sono condizione preliminare e necessaria a garantirne la validità metodologica. L'obiettivo ultimo dello studio è quello di poter confrontare l'efficacia terapeutica di due protocolli indipendenti nel trattamento della dipendenza da gioco d'azzardo patologico (GAP). Nello specifico si stanno investigando gli effetti clinici e neuro-funzionali della stimolazione magnetica transcranica (TMS) e della psicoterapia funzionale (TF) nel GAP attraverso l'impiego di un assessment psicodiagnostico, mirato alla valutazione dei sintomi clinici, e dell'imaging cerebrale volto ad approfondire i correlati neuro anatomici del GAP. Per coerenza di contenuti la trattazione si è focalizzata sull'utilizzo della stimolazione magnetica classica supportata dalla sofisticata procedura di localizzazione basata su neuronavigazione funzionale. Come precedentemente esposto tale tecnica utilizza un sistema di interfaccia grafica collegato con degli emettitori ad ultrasuoni che permette l'interazione tra lo sperimentatore e il modello virtuale dell'encefalo del soggetto su cui viene eseguita la stimolazione. A differenza del classico sistema di mapping corticale basato sul modello 10-20 di Jasper (1958) tale procedura utilizza un feed-back virtuale in tempo reale che permette di tenere in considerazione le differenze interindividuali sia nell'anatomia che nell'architettura funzionale cerebrale attraverso l'impiego della risonanza magnetica funzionale (fMRI) nel singolo soggetto (Andoh et al., 2006; Sack et al., 2006; Thiel et al., 2005). È evidente come l'accuratezza nella risoluzione spaziale di localizzazione sia essenziale per ottenere una stimolazione puntuale dell'area interessata così da aumentare le probabilità di rilevarne gli effetti a livello comportamentale e neuronale. Ciò risulta abbastanza agile quando ci troviamo a stimolare aree 'non silenti', ovvero aree che sottendono funzioni facilmente oggettivabili come le cortecce motorie (M1) la cui stimolazione tramite analisi neuro funzionale soggettiva preliminare risulta avere una precisione nell'ordine di millimetri (Sparing et al., 2008). La

questione diviene più complessa nel momento in cui dobbiamo localizzare aree corticali 'silenti' (come la CPFdl) la cui funzione è soprattutto cognitiva e quindi oggettivabile solo attraverso un task specifico. Per tale ragione alcuni autori hanno impiegato un task di rievocazione verbale a breve termine per indagare quale tra le tecniche di mapping fossero più efficaci nel localizzare l'area deputata a tale task confrontandone la performance dopo TMS (Feredoes et al., 2007). Gli autori hanno dimostrato che solo la localizzazione attraverso neuronavigazione basata su fMRI soggettiva e non di gruppo definiva con precisione spaziale il sito dove applicare la TMS (Feredoes et al., 2007). Un ulteriore studio (Sack et al., 2008) ha utilizzato quattro differenti tecniche di mapping corticale a livello del parietale posteriore confrontandone la dimensione dell'effetto in un task comportamentale (Cohen et al., 2008; 2007). Nello specifico gli autori hanno localizzato l'area dove applicare la TMS tramite neuronavigazione basata sulle analisi neuro-anatomo-funzionali di fMRI (1), sull'analisi strutturale di MRI (2), con le coordinate in Talairach (3) e infine con il metodo classico di Jaspers (3). Lo studio ha dimostrato che nella prima condizione (neuronavigazione+fMRI) erano sufficienti cinque soggetti per evidenziare un effetto significativo della stimolazione nella performance comportamentale. Il numero dei soggetti doveva salire a nove nel caso della neuronavigazione con analisi neuroanatomica (MRI), a tredici nella terza condizione e a quarantasette nel caso il sito da stimolare (P4) fosse stato localizzato con il sistema 10-20. Tali risultati dimostrano quindi la capacità della neuronavigazione basata su fMRI individuale di ottimizzare la rappresentatività del campione supportandone la validità scientifica come procedura di localizzazione. Inoltre, sottolinea l'approssimazione spaziale a cui si va incontro quando si utilizzano altre tecniche di mapping. Questo potrebbe spiegare perché l'utilizzo della stimolazione basata sul sistema di localizzazione classico 10-20 (Jasper, 1958) abbia dato effetti comportamentali nulli o contraddittori nei diversi paradigmi di ricerca impiegati fino ad oggi per lo studio dei processi cognitivi. Alla luce di quanto esposto si comprende come lo studio portato avanti sia all'avanguardia nell'utilizzo di un solido impianto sperimentale che permette di mantenere un elevato rigore metodologico tenendo in debita considerazione la variabilità neuroanatomo-funzionale intersoggettiva e garantendo allo stesso tempo una risoluzione spaziale della stimolazione ottimizzabile a livello millimetrico.

Riferimenti Bibliografici

- Andoh, J., Artiges, E., Pallier, C., Riviere, D., Mangin, J. F., Cachia, A., et al. (2006). Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. *Neuroimage*, 29, 619–627.
- APA, (2000) American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn, text revision. Washington, DC.
- Alba-Ferrara, L. M., Fernandez, F., & de Erausquin, G. A. (2012). The Use of Neuromodulation in the Treatment of Cocaine Dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 13(1), 1–7.
- Alberg, A. (2002). The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 180, 121 – 137
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104, 653 – 660
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4), 268–277.
- Barr, M.S., Farzan, F., Rusjan, P.M., Chen, R., Fitzgerald, P.B. & Daskalakis, Z.J. (2009). Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2359 – 2367
- Barker AT, Jalinous R & Freeston I.1985. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1:1106-1107.
- Barker, A. T., Freeston, I. L., Jalinous, R., & Jarratt, J. A. (1987). Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20(1), 100–109

- Bartzokis, G., Lu, P.H., Beckson, M., Rapoport, R., Grant, S., Wiseman, E.J., London, E.D., (2000). Abstinence from cocaine reduces high-risk responses on a gambling task. *Neuropsychopharmacology* 22, 102–103
- Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., et al. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179–194
- Balcita-Pedicino JJ, Omelchenko N, Bell R, et al. (2011) The inhibitory influence of the lateral habenula on midbrain dopamine cells: ultrastructural evidence for indirect mediation via the rostromedial mesencephalic tegmentum. *J Comp Neurol*;519:1143–1164
- Balodis, IM; Hedy Kober, Patrick D. Worhunsky, Michael C. Stevens, Godfrey D. Pearlson, and Marc N. Potenza.(2012). Diminished Frontostriatal Activity During Processing of Monetary Rewards and Losses in Pathological Gambling. *BIOL PSYCHIATRY* 2012;71:749–757
- Batel P, Houchi H, Daoust M, Ramoz N, Naassila M, Gorwood P. (2008) A haplotype of the DRD1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. Apr;32(4):567-72. Epub. Mar 13.
- Bechara, A., and Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 40:1675–1689.
- Bechara A, Martin E. (2004). Impaired decision-making related to working memory deficits in substance addicts. *Neuropsychology*. 18:152–162.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S.W., Nathan, P.E., (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39, 376–389

- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 50:7–15
- Bestmann, S., Ruff, C. C., Blankenburg, F., Weiskopf, N., Driver, J., & Rothwell, J. C. (2008). Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Experimental Brain Research*, 191(4), 383–402.
- Blitzer, R.D., Gil, O. & Landau, E.M. (1990). Long-term potentiation in rat hippocampus is inhibited by low concentrations of ethanol. *Brain Research*, 537, 203 – 208.
- Boileau, I., Assaad, J. M., Pihl, R. O., Benkelfat, C., Leyton, M., Diksic, M., Tremblay, R. E., and Dagher, A. (2003). Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 15, 226–231
- Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi CS, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, et al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*; 19:1085–1094.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., Matochik, J.A., Cadet, J.L. (2004). Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cereb. Cortex*, 14, 1226-1232
- Breiter, H.C., Gollub, R.L., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N., Makris, N., Berke, J.D., Goodman, J.M., Kantor, H.L., Gastfriend, D.R., Rorden, J.P., Mathew, R.T., Rosen, B.R., Hyman, S.E. (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19, 591–611
- Breiter, H.C., Rosen, B.R., (1999). Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *N. Y. Acad. Sci.* 877, 523–547
- Brody, A.L., Mandelkern, M.A., Jarvik, M.E., Lee, G.S., Smith, E.C., Huang, J.C., ...London, E.D. (2004). Differences between smokers and nonsmokers

- in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry* , 55 , 77 – 84
- Butterfield, D.A. & Pocernich, C.B. (2003). The glutamatergic system and Alzheimer ' s disease: therapeutic implications. *CNS Drugs* , 17 , 641 – 652
- Cabeza R, Nyberg L. (2000). Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience.* ; 12:1–47
- Capitanucci D., Carlevaro T., (2004), Breen R.B., Zuckerman M. (1999) Guida ragionata agli strumenti diagnostici e terapeutici nel *Disturbo di gioco d'azzardo patologico*.
- Casanova, M. F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism. *Translational Neuroscience*, 3(2), 170–180.
- Casey BJ, Getza S., Galvan A., 2008. *The Adolescent brain*, National Institutes of Health.
- Chandler, L.J., Summers, C. & Crews, F.T. (1993). Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 17 , 54 – 60
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallet M, et al. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*
- Chimienti V. (2008). Dissociation, affective regulation and attachment styles in chemical and non chemical addiction vs. normal Italian samples. *Proceeding Book of 25th Anniversary Annual ISSTD Conference, Advances in understanding trauma and dissociation: personal life, social process and public health*. Chicago.

- Chimienti V. (2011) Alessitimia e dipendenze patologiche. In *Le parole senza voce. Il costrutto alessitimico fra disturbi del controllo alimentare e dipendenze*. A cura di Zappa L., Caslini M., Clerici M., Franco Angeli
- Cho SS; Strafella AP. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PlosOne*
- Cho, ZE; Hoon-Ki Min; Se-Hong Oh; Jae-Yong Han; Chan -Woong Park; Je-Geun Chi; Young-Bo Kim (2010). Direct visualization of deep brain stimulation targets in Parkinson disease with use of 7-tesla magnetic resonance imaging. *Neurosurg. Septe.* 113(3): 639-647
- Christopher Pierce R, O'Brien CP, Kenny PJ, et al. (2012) Rational development of addiction pharmacotherapies: successes, failures, and prospects. *Cold Spring Harb Perspect Med.*;2:a012880.
- Cohen Kadosh, R., Cohen Kadosh, K., Schuhmann, T., Kaas, A., Goebel, R., Henik, A., et al. (2007). Virtual dyscalculia induced by parietal-lobe TMS impairs automatic magnitude processing. *Current Biology*, 17, 689–693.
- Cohen Kadosh, R., Lammertyn, J., & Izard, V. (2008). Are numbers special? An overview of chronometric, neuroimaging, developmental and comparative studies of magnitude representation. *Progress in Neurobiology*, 84, 132–147.
- Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, et al. (1996) A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 6:223–234.
- Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, et al. (1997) Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 2: 44–56
- Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. (2006). Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology* ; 63: 1602–1604

- Cotellia, R. Manentib, S. F. Cappab, O. Zanettia and C. Miniussia (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology* 15: 1286–1292
- Dackis,C., andO'Brien,C. (2005).Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications.*Nat. Neurosci.* 8, 1431–1436
- Dani, J.A. & Bertrand, D. (2007). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* , 47 , 699 – 729
- Daskalakis Z, Moller B, Christensen B, Fitzgerald P, Gunraj C, Chen R, et al. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects.. *Exp Brain Res*;174:403–12
- Daskalakis,Z.J., F. Farzan, M. S. Barr, J. J. Maller, R. Chen, and P. B. Fitzgerald. (2008) Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral pre-frontal cortex: a TMS–EEG study.. *Neuropsychopharmacology*, 33:2860– 2869.
- Daskalakis Z, Moller B, Christensen B, Fitzgerald P, Gunraj C, Chen R, et al. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res*;174:403–12
- Davidson, M. & Wilce, P. (1998). Chronic ethanol treatment leads to increased ornithine decarboxylase activity: Implications for a role of polyamines in ethanol dependence and withdrawal. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 22 , 1205 – 1211
- Dettling, M., Heinz, A., Dufeu, P., Rommelspacher, H., Graf, K.J. & Schmidt, L.G. (1995). Dopaminergic responsivity in alcoholism: Trait, state, or residual marker? *American Journal of Psychiatry* , 152 , 1317 – 1321
- De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Dom G. (2011) Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neuroscience letters*. May 27; 496(1):5–10.

- De Rick A, Stijn Vanheule and Paul Verhaeghe (2009). Alcohol Addiction and the Attachment System: An Empirical Study of Attachment Style, Alexithymia, and Psychiatric Disorders in Alcoholic Inpatients. *Substance Use & Misuse*, 44:99–114 Copyright © Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1082-6084 (print); 1532-2491
- De Ruiter MB, DJ Veltman, AE Goudriaan, J Oosterlaan, Z Sjoerds, and W van den Brink. (2009). Response Perseveration and Ventral Prefrontal Sensitivity to Reward and Punishment in Male Problem Gamblers and Smokers. *Neuropsychopharmacology* 34, 1027–1038
- Di Chiara, G., and Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 5274–5278.
- Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G (2002). Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 66: 161–171
- Diana M. (2011) The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front in Psy.* doi: 10.3389/fpsy.2011.00064
- Dinur-Klein LDP; Hadar A.; Kotler M.; Rosenberg O.; Roth Y.; Zangen A. (2013) Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices. *Society for Neuroscience*; San Diego, CA: 2013
- Drummond, DC., Tiffany, ST., Glautier, S. & Remington, B. (1995) *Addictive Behavior: Cue Exposure Theory and Practice*
- Egilmez, Y., Jung, ME., Lane, JD., Emmett-Oglesby, MW., (1995). Dopamine release during cocaine self-administration in rats: effect of SCH23390. *Brain Res.* 701, 142–150.

- Ehlers, CL., Wall, TL. & Schuckit, MA. (1989). EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* , 73 , 179 – 187
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. & Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *Journal of Clinical Psychiatry* , 64 , 951 – 953
- Erhardt, A., Sillaber, I., Welt, T., Müller, M. B., Singewald, N., and Keck, M. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphine-sensitized rats during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 29, 2074–2080
- Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW and Robbins TW. (2008) Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363, 3125–3135.
- Evren C, Sar V, Evren B, Semiz U, Dalbudak E, Cakmak D. (2008). Dissociation and alexithymia among men with alcoholism. *Psychiatry Clin Neurosci.*2008 Feb;62(1):40-7.
- Faraday M. (1831). Effects on the production of electricity from magnetism. In Michael Faraday. Edited by L.P. Williams. New York: Basic Books, 1965, pp. 531-540.
- Fecteau, S., Agosta, S., Oberman, L., & Pascual-Leone, A. (2011). Brain stimulation over Broca's area differentially modulates naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome. *European Journal Neuroscience*, 34(1), 158–164.
- Feil J, Sheppard D, Fitzgerald P.B., Yücel M, Lubman DI, Bradshaw JL. 2010. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 248–275

- Feil J, Zangen A (2010) Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 559–574.
- Felli M, S. Martello, R. Marsili, M. Chiarotti. (2005) Disappearance of cocaine from human hair after abstinence. *Forensic Science International* 154 96–98.
- Ferredoes, E., Tononi, G., & Postle, B. R. (2007). The neural bases of the short-term storage of verbal information are anatomically variable across individuals. *Journal of Neuroscience*, 27, 11003–11008.
- Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J, et al. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* ;163:88–94
- Friedman A, Lax E, Dikshtein Y, et al. (2010) Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior. *Neuropharmacology*.59:452–459.
- Friedman A, Lax E, Dikshtein Y, et al. (2011) Electrical stimulation of the lateral habenula produces an inhibitory effect on sucrose self-administration. *Neuropharmacology*. 60:381–387.
- Frith, C.D., & Frith, U. (1999). Interacting minds a biological basis. *Science*, 286 (5445), 1692–1695
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (1998): The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain* 121: 1239–1248
- 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.
- Fleischmann A, Prolov K, Abarbanel J, Belmaker RH. (1995) The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res* 699:130–2

- Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T. (2005) Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task. *NeuroImage*. 24:253–259.
- Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G, Casey BJ. (2007) Risk-taking and the adolescent brain: Who is at risk? *Developmental Science* 10:F8- F14.
- Gambelunghe C, Riccardo Rossi, Chiara Ferranti, Ruggero Rossi and Mauro Bacci.(2005) Hair analysis by GC/MS/MS to verify abuse of drugs. *J. Appl. Toxicol.*; 25: 205–211
- Garcia-Bournissen F, M. Moller, M. Nesterenko, T. Karaskov, G. Koren, (2009) Pharmacokinetics of disappearance of cocaine from hair after discontinuation of drug use. *Forensic Science International* 189 24–27
- Goldstein, R., & Volkow, N. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642–1652
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gamblers: A comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome and normal controls. *Cognitive Brain Research*, 23, 137–151.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J , de Beurs E & Wim van den Brink (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* *Addiction*, 101 , 534–547
- Grall-Bronnec M., Saucaget A., (2014). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: A critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. *Neuroscience And Bio-behavioural Review* 47, 592-613
- Grant S.; Edythe D.; London D.; NEWLIN B.; Villemagne V.L.; Liu X.; Contoreggi C.; Phillips R.L.; Kimes A.S.; and Matgolint A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 93, pp. 12040-12045, October 1996 *Psychology*

- Gillen RW, Kranzler HR, Bauer LO, Burleson JA, Samarel D, Morrison DJ (1998). Neuropsychologic findings in cocaine- dependent outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22: 1061–1076
- Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. 2011.H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*
- Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y.2014. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*. 15 (4) : 298–306.
- Harris, B.R., Gibson, D.A., Prendergast, M.A., Blanchard, J.A., Holley, R.C., Hart, S.R.,...Littleton, J.M. (2003). The neurotoxicity induced by ethanol withdrawal in mature organotypic hippocampal slices might involve crosstalk between metabotropic glutamate type 5 receptors and N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 27 , 1724 – 1735
- Haviland MG, Hendryx MS; Shaw DG & HenryJP. 1994. Alexithymia in women and men hospitalized for psychoactive substance dependence. *Comprehensive Psychiatry* 35, 124-8
- Herremans SC, Baeken C, Vanderbruggen N, Vanderhasselt MA, Zeeuws D, Santermans L, De Raedt R. No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study. *Drug and alcohol dependence*. Jan 1; 2012 120(1-3):209–213. [PubMed: 21855234]
- Herremans SC, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C. Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. Sep-Oct; 2013 48(5):552–557.

- Heinz, A., Dufeu, P., Kuhn, S., Dettling, M., Graf, K., Kurten, I.,...Schmidt, L.G. (1996). Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry* , 53 , 1123 – 1128
- Higgins ST, Bickel WK, Hughes JR, Lynn M, Capeless MA, Fenwick JW (1990). Effects of intranasal cocaine on human learning, performance, and physiology. *Psychopharmacology (Berl)* 102: 451–458
- Hoppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. Sep; 2011 12(Suppl 1):57–62
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29: 565–598
- Hughes, J.R. (2000). New treatments for smoking cessation. *CA Cancer Journal for Clinicians* , 50 , 143 – 151; quiz, 152 – 145
- Janicak PG; Mehmet E Dokucu, (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*:11 1549–1560
- Jentsch, J.D., Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward related stimuli. *Psychopharmacology*, 146, 373-390
- Jarvik, M.E., Madsen, D.C., Olmstead, R.E., Iwamoto-Schaap, P.N., Elins, J.L. & Benowitz, N.L. (2000). Nicotine blood levels and subjective craving for cigarettes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* , 66 , 553 – 558
- Jasper, H. H. (1958). Appendix to report to Committee on Clinical Examination in EEG: The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371–375.

- Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., Hajak, G., Eichhammer, P. (2003). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence. *Psychiatr Prax* , 30S2 , 129 – 131
- Joutsa, J., Johansson, S Niemelä, A Ollikainen, M. Hirvonen, P Piepponen, E Arponen, H Alho, V Voon, J.O. Rinne, J Hietala, V Kaasinen. (2012). Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *NeuroImage* 60, 1992–1999
- Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162:1403–1413.
- Kanno M; M. Matsumoto, H. Togashi, M. Yoshioka, and Y. Mano, “Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum,” *Journal of the Neurological Sciences*, vol.217, no. 1, pp.73–81, 2004.
- Khanna, J.M., Kalant, H., Shah, G. & Chau, A. (1992a). Effect of MK-801 and ketamine on rapid tolerance to ethanol. *Brain Research Bulletin* , 28 , 311 – 314.
- Khanna, J.M., Kalant, H., Weiner, J., Chau, A. & Shah, G. (1992b). Ketamine retards chronic but not acute tolerance to ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* , 42 , 347 – 350
- Keck ME, T.Welt, M. B. Muller et al., (2002). “Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system,” *Neuropharmacology*, vol. 43, no. 1, pp.101–109
- Khedr, E.M., Rothwell, J.C., Ahmed, M.A., Shawky, O.A. & Farouk, M. (2007). Modulation of motor cortical excitability following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* , 118 , 140 – 145
- Kim DJ, BL Park, S Yoon, H-K Lee, K-H Joe, Y-H Cheon, D-H Gwon, S-N Cho, HW Lee, SN Gung, HD Shin. (2007). 5' UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (DRD1) associated with severity and temperament of

- alcoholism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Volume 357, Issue 4, 15 June 2007, Pages 1135–1141
- Koob, G.F. & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antire-ward system. *Annual Review of Psychology* , 59 , 29 – 53
- Knoch, D., Gianotti, L.R., Pascual-Leone, A., Treyer, V., Regard, M., Hohmann, M., Brugger, P., (2006a). Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *Journal of Neuroscience* 26 (24), 6469–6472.
- Knoch, D., Pascual-Leone, A., Meyer, K., Treyer, V., Fehr, E., (2006b). Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314 (5800), 829–832
- Kobayashi, M., and Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2, 145–156
- Koob, G.F. (2004). A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochemical Pharmacology* , 68 , 1515 – 1525
- Koob, G.F. (2006b). A role for GABA in alcohol dependence. *Advances in Pharmacology* , 54 , 205 – 229.
- Koob, G.F. & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antire-ward system. *Annual Review of Psychology* , 59 , 29 – 53
- Koob GF, Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242:715–723
- Koob, G.F., Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238
- Kralikova E, JT Kozak, T Rasmussen, G Gustavsson and JLe Houezec. (2009). Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health*, 9:433

- Le Foll, B. & George, T.P. (2007). Treatment of tobacco dependence: Integrating recent progress into practice. *Canadian Medical Association Journal* , 177 , 1373 – 1380
- Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, Gorwood P. (2009). Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol.* 2009 Feb;20(1):1-17. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283242f05.
- Lehtinen, I., Nyrke, T., Lang, A., Pakkanen, A. & Keskinen, E. (1985). Individual alcohol reaction profiles. *Alcohol* , 2 , 511 – 513
- Lesieur, H.R. & Blume, S.B. (1987); Lesieur, H.R. & Blume, S.B. (1993). Revising the South Oaks Gambling Screen. *Journal of Gambling Studies*, 9, 213-223.
- Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. (2009) Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul* 2(4):188–200
- Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al. (2015) Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 14(1): 64–73
- Lingford-Hughes, A.R., Dalglish, M.R., Stevenson, B.J., Feeney, A., Pandit, S.A., Wilson, S.J.,...Nutt, D.J. (2006). Imaging alcohol cue exposure in alcohol dependence using a PET 15O-H₂O paradigm: Results from a pilot study. *Addiction Biology* , 11 , 107 – 115
- Lisanby, HS; Leann H. Kinnunen and Michael J. Crupain, (2002). Applications of TMS to Therapy in Psychiatry. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19(4):344–360, Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia , American Clinical Neurophysiology Society Applications

- Lorains FK, Cowlshaw S, Thomas SA (2011) Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction* 106: 490–498
- Lukas, S.E., Mendelson, J.H., Benedikt, R.A. & Jones, B. (1986). EEG alpha activity increases during transient episodes of eth- anol-induced euphoria. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* , 25 , 889 – 895
- Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, et al. (2011) Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry*. 6:572–583
- Lumley MA; Stettner L; Wehmer F. (1996). How are alexythimia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *J Psychosom Res* 41:505-518.
- MacDonald, A. W., 3, Cohen, J. D., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2000) Dissociating the role of the dorsolateral pre- frontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835–1838
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. S,(2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* ;117:455–71.
- McGehee, D.S. & Role, L.W. (1995). Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neu- rons. *Annual Review of Physiology* , 57 , 521 – 546
- Melis M, Spiga S. and Marco Diana (2005) The dopamine hypoyhesis of drug addiction: hipodopaminergic state. *Int. Rev of Neuro V*. 63
- Miniussi C., Ruzzoli, M., & Walsh, V. (2010). The mechanism of transcranial magnetic stimulation in cognition. *Cortex*, 46(1), 128–130
- Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, et al. (2008). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimulation* 1, 326–36

- Mishra, B.R., Nizamie, S.H., Das, B. & Praharaj, S.K. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A sham-controlled study. *Addiction*, 105, 49 – 55
- Mitchell, J. P., Cloutier, J., Banaji, M. R., & Macrae, C. N. (2006). Medial prefrontal dissociations during processing of trait diagnostic and nondiagnostic person information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(1), 49–55.
- Omelchenko N, Bell R, Sesack SR. (2009) Lateral habenula projections to dopamine and GABA neurons in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci*. 30: 1239–1250
- Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction o EMCDDA), relazione annuale 2015.
- Pace-Schott EF, Stickgold R, Muzur A, Wigren PE, Ward AS, Hart CL et al (2005). Sleep quality deteriorates over a binge abstinence cycle in chronic smoked cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 873–883.
- Parker, JDA; P.A. Shaughnessy, L.M. Wood, S.A. Majeski, J.M. (2005) Eastabrook. Cross-cultural alexithymia: Validity of the 20-item Toronto Alexithymia Scale in North American aboriginal populations. *Journal of Psychosomatic Research*, 58 (1) pp. 83–88
- Pascual-Leone A. (2006) Disrupting the brain to guide plasticity and improve behavior. *Prog Brain Res* 157:315-329
- Penfield, W.; Rasmussen, T. (1950) *The cerebral cortex of man*. New York: Macmillan.
- Pinard, L., Negrete, J.C., Annable, L., & Audet, N. (1996). Alexithymia in substance abusers: Persistence and correlates of variance. *American Journal of Addictions*, 5, 32-39. cortex gradually reduce cocaine craving,” *The American Journal on Addictions*, vol.17, no.4, pp. 345–346.

- Potenza, M.N. (2006) Should addictive disorders include non- substance-related conditions? *Addiction* 101(Suppl. 1), 142–151
- Potenza, M. N., Leung, H.-C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Skudlarski, P., Lacadie, C. & Gore, J. C. (2003a). An fMRI Stroop study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am. J. Psychiatry* 160, 1990–1994.
- Potenza, M. N., Steinberg, M. A., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Wilber, M. K., Rounsaville, B. J., Gore, J. C. & Wexler, B. E. (2003b). Gambling urges in pathological gamblers: an fMRI study. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 828–836
- Potenza NM., (2013) The neurobiology of gambling behaviours. *Current Opinion in Neurobiology*. 23:1–8
- Potenza NM, (2008). The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new finding. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363, 3181–3189
- Quattrocki, E., Baird, A. & Yurgelun-Todd, D. (2000). Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harvard Review of Psychiatry* , 8 , 99 – 110.
- Rapinesi C, Kotzalidis GD, Serata D, et al. (2013) Efficacy of add-on deep transcranial magnetic stimulation in comorbid alcohol dependence and dysthymic disorder: three case reports. *The primary care companion to CNS disorders*. 15(1)
- Rapinesi C.; FS Bersani; GD Kotzalidis; C Imperatori ; A del Casale; S di Pietro; VR. Ferri; D Serata; RN. Raccah; A Zangen; G Angeletti and P Girardi. (2015). Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patient with unipolar or bipolar depression. *Front Neur*. Vol 6. Art 16.
- Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. (2005) Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cere-

- brovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 229-230:157–161
- Reid RC. (2010)- Differentiating Emotions in a Sample of Men in Treatment for Hypersexual Behavior . *Journal of Social Work Practice in the Addictions-* Taylor & Francis
- Richard E.; Frye; Rotenberg A.; Ousley M.; Pascual Leone A. (2008) Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. In *J. Child Neurology*
- Ridding M. C., Rothwell J. C., (2007) Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation, *Nature Reviews Neuroscience*, 8 : 559-567
- Rispoli L. (2014). *Il manifesto del funzionalismo moderno.* Alpes Italia.
- Rosenberg, O; Limor Dinur Klein, Pinhas N. Dannon. (2012). Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of pathological gambling: A brief report. *Psychiatry Research In Press.*
- Rossi S, Rossini PM. (2004) TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn Sci* ;8:273–9.
- Rossi S, M.Hallett, P.M.Rossini, and A.Pascual-Leone, (2009). “Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research,” *Clinical Neurophysiology*,vol.120,no. 12,pp. 2008– 2039
- Rossini PM, Rossi S. (2007). Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.* 68:253–264.
- Rossetti, Z.L., Carboni, S. & Fadda, F. (1999). Glutamate-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D- aspartate receptors in ethanol withdrawal. *Neuroscience* , 93 , 1135 – 1140.
- Roth Y, Zangen A, Hallett M. (2002) A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol*;19:361–70

- Ridding M. C., Rothwell J. C., (2007) Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 : 559-567
- Rudolph, J.G., Walker, D.W., Iimuro, Y., Thurman, R.G. & Crews, F.T. (1997). NMDA receptor binding in adult rat brain after several chronic ethanol treatment protocols. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 21 , 1508 – 1519
- Sack, A. T. (2006). Transcranial magnetic stimulation, causal structure–function mapping and networks of functional relevance. *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 593–599.
- Sack A.T.; Kadosh RC; Schuhmann T.; Moerel M.; Walsh V.; Goebel R. (2008). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J of Cognti Neuro* 21:2, pp. 207-221
- Sandrini, M., Brambilla M., Manenti R., Rosini S., Cohen LG. and Cotelli M., (2014). Non invasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. Non invasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol. 6 art. 289
- Sandrini, M., Umilta, C., & Rusconi, E. (2011). The use of transcranial magnetic stimulation in Cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5(3), 516–536
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: Specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological Science*, 17(8), 692–699.
- Serafini G., Maurizio Pompili; Martino Belvederi Murri; Matteo Respino; Lucio Ghio; Paolo Girardi; Paul B. Fitzgerald; Mario Amore, (2015). The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Performance in Treatment-Resistant Depression. A Systematic Review, *Neuropsychobiology* 2015;71:125–139

- Sinha, R. & Li, C.S. (2007). Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug and Alcohol Review* , 26 , 25 – 31
- Siu, E.C. & Tyndale, R.F. (2007). Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* , 47 , 541 – 564.
- Sokhadze, E., Baruth, J., Tasman, A., Mansoor, M., Ramaswamy, R., Sears, L., et al. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(2), 147–161.
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(4), 619–634.
- Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction: a randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex* 16:1487-1493
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Paus, T., & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Human Brain Mapping*, 29, 82–96.
- Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spiga S., Lintas A. and Marco Diana (2008). Addiction and Cognitive Functions *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1139: 299–306

- Steinberg L. (2004). Risk-taking in adolescence: What changes, and why? *Annals of the New York Academy of Sciences*;1021:51-58. [Pub- Med: 15251873J
- Steinberg L. (2007). Risk-taking in adolescence: New perspectives from brain and behavioral science. *Current Directions in Psychological Science*; 16: 55-59
- Strafella AP, 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:RC157
- Strafella A.P.; Paus T.; Fraraccio M. & Dagher A., (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the human motor cortex. *Brain.* 126,2609-2615
- Shindo K., Sugiyama K., Huabao L., Nishijima K., Kondo T., & Izumi S., (2006). Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 38(1), 65-67
- Sundstrom-Poromaa, I., Smith, D.H., Gong, Q.H., Sabado, T.N., Li, X., Light, A., Smith, S.S. (2002). Hormonally regulated alpha(4) beta(2) delta GABA(A) receptors are a target for alcohol. *Nature Neuroscience* , 5 , 721 – 722
- Tapert, S.F., Brown, G.G., Baratta, M.V. & Brown, S.A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors* , 29 , 33 – 50
- Taieb, O., Corcos, M., Loas, G., Speranza, M., Guilbaud, O., Perez-Diaz, F., et al. (2002). Alexithymie et dépendance à l'alcool. *Annales de Médecine Interne*, 153(Suppl. 3):1S51–1S60.
- Tamminga CA, Nestler EJ (2006). Pathological gambling: focusing on the addiction, not the activity. *Am J Psychiatry* 163: 180–181

- Thiel, A., Haupt, W. F., Habedank, B., Winhuisen, L., Herholz, K., Kessler, J., et al. (2005). Neuroimaging-guided rTMS of the left inferior frontal gyrus interferes with repetition priming. *Neuroimage*, 25, 815–823.
- Terraneo A, Leggio L, Saladini M., Ermanie M., Bonci A, Gallimberti L. (2015). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*.
- Thorberg FA, Young RM, Sullivan KA, Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors*. 2009;34:237–245
- Thompson AM, Swant J, Gosnell BA, Wagner JJ (2004). Modulation of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine self-administration. *Neuroscience* 127: 177–185.
- Vanderschuren LJ, Everitt BJ (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* 305: 1017–1019
- Van Holst R., Wim van den Brink, Dick J. Veltman, Anna E. Goudriaan. (2010). Brain Imaging Studies in Pathological Gambling. *Current Psychiatry Reports*. Volume 12, Issue 5, pp 418-425
- Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)* 190: 517–530
- Volkow N. D , Fowler SD, Wang GJ (2004) The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies *Neuropharmacology* 47, 3–13
- Volkow N. D , Fowler SD, Wang GJ (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies *J. Clin. Invest.* 111:1444–1451
- Volkow, N.D., Rosen, B., and Farde, L. (1997). Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:2787–2788.

- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Hitzemann, R., Ding, Y.S., Piscani, K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 1594 – 1598
- Volkow N. D , Fowler SD, Wang GJ (2007) Dopamine in Drug Abuse and Addiction Results of Imaging Studies and Treatment Implications *Nora. Arch Neurol/Vol 64 (N. 11)*
- Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K (1992a) Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 152:641–648
- Volkow ND, Hitzemann R, Wang GL, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handelsman L (1992b) Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 11:184–190
- Volkow ND and Fowler JS (2000). *Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex*. Oxford University Press 2000 *Cerebral Cortex*; 10:318–325; 1047–3211/00/
- Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM, (1999). Building neural representations of habits. *Science*; 286:1745–1749
- Johnson SC, Schmitz TW, Kawahara-Baccus TN, Rowley HA, Alexander AL, Lee J, Davidson RJ. (2005). The cerebral response during subjective choice with and without self-reference. *J Cogn Neurosci*. 17:1897—1906
- Wassermann E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 108 (1998) 1–16
- Wassermann EM, Lisanby SH (2001) Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112: 1367–1377

- Wennike, P; T Danielsson, B Landfeldt, Å Westin; Tonnesen P. (2003). Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction*, vol. 98. Issue 10.
- Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, MLukasik T., Yeliosof O., Wang GJ, Volkow ND and Rita Z Goldstein. (2009). The Neuropsychology of Cocaine Addiction: Recent Cocaine Use Masks Impairment. *Neuropsychopharmacology* 34, 1112–1122
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil. *Clinical Neurophysiology*, 116 (4), 775–779
- Zangen, A. & Hyodo, K. (2002). Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* , 13, 2401 – 2405
- Zappa LE, Caslini M, Clerici M., (2011). *Le parole senza voce: il costrutto Alessitimico tra disturbi del comportamento alimentare e dipendenze*. Franco Angeli
- Zung W. W. K., (1986) Zung self-rating depression scale and depression status inventory. *Assessment of depression*, Springer pp 221-231

Appendice

State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1/2). (Spielberger, C. D. 1989)

Zung Self Rating Scale for Depression. (Zung W. W. K., 1986)

South Oaks Gambling Scale (SOGS.) (Lesieur, H. R. & Blume, S. B. 1987)

Gambling Attitudes and Beliefs Survey (GABS). (Capitanucci et al., 2004)

QUESTIONARIO S.T.A.I.
FORMA Y - 1

Nome e Cognome

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei si **SENTE ADESSO, CIOÈ IN QUESTO MOMENTO**. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere alle domande e dia la risposta che le sembra descrivere meglio i suoi *attuali* stati d'animo.

1 = Per nulla 2 = Un po' 3 = Abbastanza 4 = Moltissimo

1. Mi sento calma	1	2	3	4
2. Mi sento sicura	1	2	3	4
3. Sono tesa	1	2	3	4
4. Mi sento sotto pressione	1	2	3	4
5. Mi sento tranquilla	1	2	3	4
6. Mi sento turbata	1	2	3	4
7. Sono attualmente preoccupata per possibili disgrazie	1	2	3	4
8. Mi sento soddisfatta	1	2	3	4
9. Mi sento intimorita	1	2	3	4
10. Mi sento a mio agio	1	2	3	4
11. Mi sento sicura di me	1	2	3	4
12. Mi sento nervosa	1	2	3	4
13. Sono agitata	1	2	3	4
14. Mi sento indecisa	1	2	3	4
15. Sono rilassata	1	2	3	4
16. Mi sento contenta	1	2	3	4
17. Sono preoccupata	1	2	3	4
18. Mi sento confusa	1	2	3	4
19. Mi sento distesa	1	2	3	4
20. Mi sento bene	1	2	3	4

**QUESTIONARIO S.T.A.I.
FORM Y - 2**

Nome e Cognome

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei *abitualmente* si sente. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere alle domande e dia la risposta che le sembra descrivere meglio **COME LEI SI SENTE ABITUALMENTE**.

1 = Quasi mai 2 = Qualche volta 3 = Spesso 4 = Quasi sempre

1. Mi sento bene	1	2	3	4
2. Mi sento tesa e irrequieta	1	2	3	4
3. Sono soddisfatta di me stessa	1	2	3	4
4. Vorrei poter essere felice come sembrano gli altri	1	2	3	4
5. Mi sento una fallita	1	2	3	4
6. Mi sento riposata	1	2	3	4
7. Io sono calma, tranquilla e padrone di me	1	2	3	4
8. Sento che le difficoltà si accumulano tanto da non poterle superare	1	2	3	4
9. Mi preoccupo troppo di cose che in realtà non hanno importanza	1	2	3	4
10. Sono felice	1	2	3	4
11. Mi vengono pensieri negativi	1	2	3	4
12. Manco di fiducia in me stessa	1	2	3	4
13. Mi sento sicura	1	2	3	4
14. Prendo decisioni facilmente	1	2	3	4
15. Mi sento inadeguata	1	2	3	4
16. Sono contenta	1	2	3	4
17. Pensieri di scarsa importanza mi passano per la mente e mi infastidiscono	1	2	3	4
18. Vivo le delusioni con tanta partecipazione da non poter togliermele dalla testa	1	2	3	4
19. Sono una persona costante	1	2	3	4
20. Divento tesa e turbata quando penso alle mie attuali preoccupazioni	1	2	3	4

SCALA DI AUTOVALUTAZIONE DELLA DEPRESSIONE (ZUNG, 1974)

Il seguente test, permette di misurare l'ansia di stato relativa al periodo attuale. Leggi con attenzione le 20 frasi elencate di seguito e scegli la risposta che meglio descrive la tua situazione nell'**ultima settimana**. Rispondi velocemente **senza riflettere molto** e segna il punteggio relativo alla tua risposta su di un foglio a parte.

	Quasi mai	Qualche volta	Spesso	Molto Spesso
1. Mi sento scoraggiato, depresso e triste	1	2	3	4
2. La mattina è il momento in cui mi sento meglio	1	2	3	4
3. Ho crisi di pianto o mi sento come se stessi per piangere	1	2	3	4
4. Ho problemi di sonno durante la notte	1	2	3	4
5. Continuo a mangiare tanto quanto mangiavo prima	4	3	2	1
6. Mi piace ancora avere rapporti sessuali	4	3	2	1
7. Ho notato che sto perdendo peso	1	2	3	4
8. Ho problemi di stipsi	1	2	3	4
9. Il mio cuore batte più velocemente del solito	1	2	3	4
10. Mi stanco senza motivo	1	2	3	4
11. La mia mente è lucida quanto prima	4	3	2	1
12. Trovo facile fare le cose che facevo prima	4	3	2	1
13. Sono agitato e non riesco a rimanere fermo	1	2	3	4
14. Sono ottimista riguardo al futuro	4	3	2	1
15. Sono più irritabile del solito	1	2	3	4
16. Trovo facile prendere decisioni	4	3	2	1
17. Mi sento utile e necessario	4	3	2	1
18. Ho una vita piuttosto intensa	4	3	2	1
19. Ho la sensazione che gli altri starebbero meglio se io morissi	1	2	3	4
20. Gradisco ancora fare le cose che facevo prima	4	3	2	1

SOUTH OAKS GAMBLING SCREEN

Cognome: _____
 Nome _____
 Data _____
 Età _____
 Esaminatore _____

1. Indichi per favore quali tipi di giochi d'azzardo ha praticato nel corso della sua vita. Per ogni tipo, indichi una risposta: "per niente", "meno di una volta alla settimana" oppure "una volta alla settimana o più".

	Per niente	Meno di una volta a settimana	Una volta a settimana o più
a. Giocare a carte a soldi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Scommettere ai cavalli, cani o altri animali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Scommesse sportive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Giocare ai dadi per soldi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Andare al casinò (legale o clandestino)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Giocare al lotto, a lotterie, gratta e vinci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Giocare al Bingo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Giocare in borsa o sul mercato azionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Giocare alle slot machines, ai videopoker o ad altri giochi d'azzardo con le macchine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Giocare a biliardo, a golf, o ad altri giochi di abilità per denaro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Quale è la somma maggiore di denaro che abbia mai giocato in un solo giorno della sua vita?

Risposta	Sì	No
Non ho mai giocato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 euro o meno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Più di 1 euro, ma meno di 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Più di 10 euro, ma meno di 100	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Più di 100 euro, ma meno di 1000	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Più di 1'000 euro, ma meno di 10'000	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Più di 10'000 euro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. I suoi genitori hanno (o hanno avuto) problemi col gioco d'azzardo?

Risposta	Sì	No
Tutti e due i miei genitori giocano (o giocavano) troppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mio padre gioca (o giocava) troppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mia madre gioca (o giocava) troppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nessuno dei due gioca (o giocava) troppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Quando gioca, quanto spesso torna a giocare un'altra volta per recuperare i soldi persi?

Domanda	Sì	No
Mai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ogni tanto (meno della metà delle volte che perdo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La maggior parte delle volte che perdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ogni volta che perdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Ha mai affermato di avere vinto soldi col gioco d'azzardo, quando in realtà aveva perso?

Risposta	Sí	No
Mai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sí, meno della metà delle volte che ho perso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sí, la maggior parte delle volte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Ritieni di avere (o avere avuto) problemi col gioco d'azzardo?

Risposta	Sí	In passato, ma non ora	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Ha mai giocato piú di quanto voleva?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. È mai stato criticato per avere giocato d'azzardo?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Si è mai sentito colpevole per il suo modo di giocare d'azzardo o per quello che succede quando gioca d'azzardo?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Si è mai sentito come se avesse voglia di smettere di giocare, ma non potesse farlo?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Ha mai nascosto ricevute di scommesse, biglietti di lotteria, denaro destinato al gioco o qualsiasi altra "prova" di gioco d'azzardo, al suo coniuge, ai suoi figli o ad altre persone importanti nella sua vita?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Ha mai discusso con le persone con cui vive sul modo in cui Lei gestisce il denaro?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. (Se ha risposto "sí" alla domanda 12): Le discussioni sul denaro riguardavano il fatto che Lei gioca d'azzardo?

Risposta	Sí	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Ha mai chiesto in prestito denaro a qualcuno senza restituirlo, a causa del gioco d'azzardo?

<i>Risposta</i>	<i>Sì</i>	<i>No</i>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Ha mai sottratto tempo al lavoro (o alla scuola) a causa del gioco d'azzardo?

<i>Risposta</i>	<i>Sì</i>	<i>No</i>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Se ha chiesto in prestito denaro per giocare d'azzardo o per pagare debiti di gioco, da chi o dove lo ha preso in prestito? (risponda "sì" o "no" per ciascuna delle seguenti opzioni)

<i>Risposta</i>	<i>Sì</i>	<i>No</i>
a. dai soldi di casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. dal coniuge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. da altri parenti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. da banche, finanziarie o agenzie di credito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. tramite carte di credito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. dagli usurai ("strozzini")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. mettendo all'incasso azioni, obbligazioni o altri titoli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. vendendo proprietà personali o di famiglia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. emettendo assegni scoperti (a vuoto) o andando in rosso sul conto corrente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ha (o aveva) un conto aperto con un allibratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ha (o aveva) un conto aperto con un casinò	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valutazione del SOGS

I punteggi del SOGS si ottengono sommando il numero di domande che mostrano una risposta "a rischio":

Le domande 1, 2 e 3: non si calcolano

Valgono un punto:

- a) Alla domanda 4,
le risposte "la maggior parte delle volte che perdo"
oppure
"ogni volta che perdo"
- b) Alla domanda 5,
le risposte "sì, meno della metà delle volte che ho perso"
oppure
"sì, la maggior parte delle volte"
- c) Alla domanda 6,
le risposte "sì, in passato, ma non ora"
oppure
"sì"

Inoltre, vale un punto:

- Alla domanda 7: "sì"
- Alla domanda 8: "sì"
- Alla domanda 9: "sì"
- Alla domanda 10: "sì"
- Alla domanda 11: "sì"

La domanda 12 *non* deve essere computata anche in caso di risposta affermativa

- Alla domanda 13: "sì"
- Alla domanda 14: "sì"
- Alla domanda 15: "sì"
- Alla domanda 16a: "sì"
- Alla domanda 16b: "sì"
- Alla domanda 16c: "sì"
- Alla domanda 16d: "sì"
- Alla domanda 16e: "sì"
- Alla domanda 16f: "sì"
- Alla domanda 16g: "sì"
- Alla domanda 16h: "sì"
- Alla domanda 16i: "sì"

Infine,

Le risposte alle domande 16j e k: *non* sono calcolate

Attribuzione punteggi:

- 0 - 2 = Nessun problema
- 3 - 4 = Giocatore problematico e a rischio
- 5 o più = Giocatore d'azzardo patologico

GABS - Gambling Attitudes and Beliefs Survey

Cognome: _____
 Nome _____
 Data _____
 Età _____
 Esaminatore _____

N.	Domanda	Molto D'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente In disaccordo
1.	Giocare mi fa sentire realmente vivo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Se è da un po' che non vinco, probabilmente sono prossimo ad una grande vincita.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Non c'è modo di sapere se avrò fortuna o sfortuna.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Nutro rispetto per qualcuno che scommette forte riuscendo a rimanere calmo e freddo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Quando sto giocando mi capita talvolta di scordare il tempo che passa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	So quando sono in vena.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Mentre gioco l'importante è comportarmi come se fossi calmo, anche se non lo sono.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Alcune persone sono sfortunate.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Quando vinco mi sento alla grande.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Quando gioco è importante sentirsi sicuri.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Giocare mi annoia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Alcune persone mi portano fortuna al gioco se mi stanno vicino.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	I giocatori sono persone più coraggiose e avventurose di chi non ha mai giocato.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Non mi piace smettere di giocare quando sto perdendo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Bisogna essere bravi per vincere ai dadi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	A volte sento che avrò fortuna.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Le persone che scommettono forte possono essere molto attraenti.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Se non hai mai provato l'eccitazione di fare una grossa puntata non puoi dire di avere mai davvero vissuto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Qualsiasi sia il gioco, esistono strategie che possono aiutare a vincere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Quando gioco porto con me un portafortuna.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Se perdo è importante mantenere la calma.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Di solito non mi eccito molto quando gioco.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Giocare alla roulette richiede molta più abilità che acquistare biglietti della lotteria.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	I Casinò sono luoghi eleganti ed eccitanti.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

N.	Domanda	Molto D'accordo	D'accordo	In disaccordo	Fortemente In disaccordo
.	.				
25	Dal momento che sono stato fortunato di recente, dovrei incrementare le mie scommesse.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Quando perdo al gioco provo rabbia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Quando mi sento giù di morale, penso che giocare mi tirebbe su.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Per vincere ad un certo gioco devo conoscerlo bene.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Alcune persone portano davvero sfortuna agli altri.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	È importante agire in un certo modo quando si vince.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Se sto perdendo, è importante continuare a giocare fino a quando si è tornati in pari.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Per riuscire al gioco bisogna essere capaci di identificare il momento buono.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Se è da un po' che sto perdendo, significa che la fortuna tornerà presto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	È importante essere generosi quando si vince.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Mi piace giocare perché mi aiuta a dimenticare i problemi di tutti i giorni.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Attribuzione dei punteggi

Assegnare i punteggi come segue:

Molto d'accordo = 4
D'accordo = 3
In disaccordo = 2
Fortemente in disaccordo = 1

Alle domande 3, 11, e 22 si deve attribuire un punteggio inverso, ossia:
invece di 1 si dà 4;
invece di 2 si dà 3;
invece di 3 si dà 2;
invece di 4 si dà 1.

Tutte le altre domande vengono calcolate secondo le indicazioni espresse sopra.

Il punteggio totale al GABS è il totale dei punti ottenuti rispondendo a tutte le domande.