

CARROSSINO R. (*)

Sex offenders management: ruolo della corteccia prefrontale e della rTMS.

Lavoro presentato al 2° Congresso Nazionale Società Scientifica COMLAS. Lucca, 1-2-3 Ottobre 2015.

Paper presented at the 2nd National Meeting of the Scientific Society COMLAS. Lucca, Italy, October 1-2-3 2015.

(*) Specialista in Medicina Legale, Consulente del Centro Medico Legale S.r.l., Genova, Italia. Corresponding Author: carr.nor@fastwebnet.it

Abstract. Sex offenders management: role of Prefrontal Cortex and rTMS.

The International growing attention on sexual abuse, paraphilic disorders and their treatment, has goaded international furious legislative activity in order to prevention and increase attention to each person, even for potential offender.

In USA, currently, sexual crimes, especially against children, hold one of the high-profile issues regarding public, social, political and ethical health.

Starting from notion key "volitional impairment" enunciated by the US Supreme Court Judgment in *Kansas v. Crane*, regarding potentially treatable sex offender, the author, through literature analysis about Dorsal Lateral Prefrontal Cortex (DLPFC) structural and functional neurocognitive processes concerning deviant behavior relapse, exposes the role of Repetitive Trans Cranial Magnetic non-invasive neurostimulation (rTMS) in sex offending prospective treatment.

This method, already used for other addictive disorders, involves neuronal circuits remodeling, clearing learned emotional affective components and increasing self-determination capacity.

This perspective therapeutic, now free from side effects and heralding long term effective results for pathological addiction, could offer an opportunity for an operative methodology in the treatment of sex offending and could prevent its relapse.

Keywords: volitional impairment, trans-cranical stimulation, sex offenders.

Riassunto

La crescente attenzione internazionale al fenomeno degli abusi sessuali, dei disturbi parafilici e del loro trattamento, ha incentivato un'innovazione normativa internazionale in materia di prevenzione e di attenzione per ogni persona, anche del potenziale reo. Negli Stati Uniti i reati sessuali, in particolare sui minori, ricoprono attualmente una delle questioni più spinose per la salute pubblica, costituendo un groviglio politico-etico-sanitario e sociale di grande portata.

Partendo dal cardine normativo del “volitional impairment” enunciato dalla Corte Suprema degli Stati Uniti nella Sentenza *Kansas v. Crane* che identifica il sex offender potenzialmente trattabile, in questo lavoro, sulla base delle attuali conoscenze neuroanatomiche sul ruolo della Corteccia prefrontale Dorso laterale (DLPFC) e sull’impatto della stessa sulla recidiva dei comportamenti devianti, si intende discutere una recente prospettiva trattamentale per i sex offenders; l’utilizzo della neuro-stimolazione non invasiva trans cranica magnetica (rTMS).

Tale metodica, già utilizzata per altri disturbi da dipendenza, comporta un rimodellamento dei circuiti neuronali, cancellando la componente affettiva emozionale appresa e aumentando la capacità di autodeterminazione dei soggetti.

Tale prospettiva terapeutica, ad oggi considerata scevra da effetti collaterali e foriera di risultati efficaci nel lungo termine per le dipendenze patologiche, potrebbe offrire lo spunto per una metodologia efficace nel trattamento del sex offending e in grado di prevenirne la recidiva.

Parole chiave: insufficienza volitiva, stimolazione magnetica transcranica, aggressori sessuali.

1. “Sex offending is everybody business”

Venti anni fa, sarebbe stato difficile immaginare che i reati sessuali, in particolare sui minori, avrebbero costituito una delle questioni più spinose per la salute pubblica (1).

Questo perché tale forma di violenza costituisce sempre un attacco destabilizzante alla personalità in formazione di un bambino, che, se non rilevata, diagnosticata, gestita e poi curata, può determinare conseguenze anche molto gravi sul suo processo di crescita.

Basti pensare all’adeguamento internazionale normativo sui “Programmi e misure preventive” che rappresenta non solo una pietra miliare in materia di reati sessuali a danno dei minori, ma fissa dei principi validi per tutto il diritto minorile e la cultura minorile in generale.

Tale panorama legislativo, ovviamente, ha portato ad una crescente attenzione, anche del mondo scientifico, al fenomeno degli abusi sessuali, della parafilia e del suo trattamento con numerose iniziative finalizzate a cercare di comprendere ed affrontare il problema nei suoi vari aspetti, dalla prevenzione alla repressione, dal trattamento del reo alla presa in carico della vittima.

Ben chiaramente emerge la portata innovativa normativa in materia di prevenzione e attenzione per ogni persona anche del potenziale reo, creando però alcune perplessità circa la sua efficacia perché conta sull’autodenuncia delle persone interessate.

A fronte delle recenti condanne dalla Corte Penale Europea per diritti alla salute negati a detenuti inflitte all'Italia, emerge chiaramente come anche sul suolo italiano si sia coattamente inserito il monito dell'Associazione Internazionale per il trattamento dei Sex Offenders enunciato nel Congresso di Atene 2004: "sex offenders is everybody business" e che quindi doveroso è dedicarsi alla vittima ma tralasciare l'abusante significa minimizzare le possibilità di recupero e di risocializzazione.

E l'abusante, se condannato, diventa un detenuto che irrimediabilmente dovrà scontare una pena.

Tenendo a mente l'art. 27 della nostra Costituzione e quindi del "finalismo rieducativo della pena" e la dottrina del Good lives model di Tony Ward et al. e della Relapse Prevention statunitense (secondo la quale per prevenire la recidiva è doveroso considerare che l'atto deviante non avviene mai all'improvviso ma è il risultato di una serie di azioni dapprima anodine poi sempre più connotate in senso deviante sino all'atto criminoso vero e proprio), si comprende come il trattamento debba consistere nello sviluppo delle capacità di identificare e conseguentemente evitare le situazioni a rischio sin dall'inizio del processo, a cominciare dagli stati d'animo che ne sono alla base.

Un concetto di D. Salas, 2007 particolarmente d'effetto e quanto mai calzante adesso, riguarda lo sdoppiamento criminologico del sex offender: questi non è "né totalmente pazzo, né totalmente responsabile, deve al contempo essere giudicato e curato. Questo abile stratega, nel suo approccio con il bambino è altrettanto primitivo per la violenza impulsiva che accompagna il suo atto. La violenza quasi patologica accanto al calcolo più freddo. Dovendo subire una doppia costrizione, quella della cura e della pena, neutralizza la classica distribuzione tra psichiatria e giustizia. Deve doppiamente pagare per il suo atto ibrido e per la sua personalità pericolosa. Gli effetti cumulati della portata del suo atto, introducono un corto circuito generale nel diritto penale. Riuniti uno sull'altro, i valori del diritto e della cura sono messi al servizio di un valore più alto che comanda la loro unione, quello che una società accorda alla propria sicurezza."

A tal proposito il 1 aprile 2015 è caduto in un anniversario di notevole importanza per il sistema carcerario italiano. Sono infatti trascorsi 7 anni dall'entrata in vigore del Decreto del 1 aprile 2008 (DPCM del 1/4/2008) che ha introdotto un cambiamento epocale nel sistema trasferendo le competenze di assistenza sanitaria della popolazione detenuta, dal Ministero della Giustizia al Ministero della Salute e quindi alle Regioni.

Il Decreto fonda la sua ratio nell'affermazione del principio di mantenere un livello di assistenza alla persona detenuta analogo ai cittadini liberi e di razionalizzare le risorse per garantire attività cliniche di migliore qualità e per controllare efficacemente i livelli delle patologie più diffuse.

La reale attuazione della riforma presenta una forte eterogeneità nei diversi sistemi regionali con rilevanti conseguenze soprattutto in merito proprio a quei soggetti ad elevata pericolosità sociale, quali i sex offenders.

La ricerca in tale ambito, infatti, nonostante abbia ottenuto risultati incoraggianti, tutt'oggi procede in maniera discontinua soprattutto per la mancanza di un inquadramento univoco del termine stesso di sex offenders con notevoli criticità circa le interpretazioni sociologiche, criminologiche, psicologiche, psichiatriche biologiche dello stesso che impediscono di fatto di rapportare studi e i risultati ottenuti con univoci parametri.

L'Italia si colloca pertanto con estremo ritardo all'interno di un panorama internazionale già ampiamente evoluto e organizzato e per tale motivazione appare opportuno prendere in considerazione l'esperienza mondiale, per la gestione di questa classe di autori di reato.

La tendenza sicuramente da evitare è quella di annoverare tutti i sex offenders come sovrapponibili. Essi differiscono in vari modi, con implicazioni che possono essere significative per il trattamento e per il rischio di recidiva. Basta pensare all'uso concomitante di sostanze ad altrettanto concomitanti disordini psicopatologici e ritardi mentali, all'età della commissione del reato e di come essa influisca sull'identificazione sessuale personale.

E dal momento che le risorse nel nostro come in qualunque altro paese, economiche come temporali, sono per definizione limitate, appare oltremodo importante definire una metodologia motivata nell'approccio.

Proprio per questo però, sino a che non avremo una migliore comprensione dell'epidemiologia dei reati sessuali e delle motivazioni che spingono tale persone a commetterlo, insieme ad una più chiara comprensione delle modalità differenti con cui commettono tali atti, saremo fundamentalmente limitati e materialmente poveri di speranze di poter limitare il tutto.

Deficitiamo, altresì, di studi che seguano pedissequamente nel lungo termine, minimo 20 anni, l'efficacia dei trattamenti adottati, e che ricerchino le variabili che identifichino il rischio di recidiva dinamiche in base al percorso intrapreso dai soggetti esaminati.

In conclusione è pertanto chiaro a tutti il groviglio politico, etico, sanitario sociale che ruota intorno a questo tipo di reati.

Per districarsi la parola chiave è solo "strategia".

Il presente lavoro si propone come trampolino per lo sviluppo di strategie efficaci che indirizzino una politica razionale se non proprio tesa all'estirpamento che potrebbe apparire opera titanica, quantomeno al tamponamento di questo nodoso fenomeno.

2. Il sex offenders management: l'esperienza statunitense.

Negli USA (1), già il decennio passato ha visto nascere ed evolvere un intenso dibattito sulla normativa inerente, talvolta furiosa sia a livello statale che federale, che ha generato intense polemiche spesso finite sulle prime pagine di tutto il paese sino a diventare argomento di routine odierno, implicando dispendio di risorse e sviluppo di progetti pubblici immani.

Il governo americano si è più volte posto di fronte a nodose questioni: gli Stati membri devono adottare dei regolamenti interni che definiscano i sex offenders come sofferenti psichici sottoposti a confinamento all'interno di strutture definite o si tratta di un uso improprio della gestione della salute mentale che potrebbe essere gestita più propriamente dai tribunali preposti e dal sistema penitenziario? È corretto che i dati sensibili raccolti sui sex offenders siano accessibili al pubblico? Abbiamo tutti il diritto di conoscerli o rappresentano semplicemente una rassicurazione fittizia? È corretto reintegrare chi ha commesso questo tipo di reati nella comunità?

Tali domande trovano parziale risposta nel cosiddetto "Civil Management", costituito da una corposa e violenta normativa procedurale emanata dal governo degli USA contro i sex offenders, secondo cui a condanna avvenuta è consentito al detenuto impugnare la sentenza e promuovere istanza di "disturbo mentale" al fine di poter accedere ad un programma di confinamento del soggetto, teso alla prevenzione della recidiva criminale, all'interno di strutture penitenziarie di altissima sicurezza.

3. Evoluzione normativa della gestione statunitense del sex offender.

Per secoli il Sistema della giustizia penale statunitense ha cercato di definire una metodologia e di istituire delle leggi per il controllo sociale del comportamento sessuale non conforme alle usanze della comunità (2). Attualmente negli Stati Uniti esistono 21 giurisdizioni sul Civil Commitment che disciplina come un predatore sessuale (sexually violent predator SVP) debba essere giudicato sulla base della sentenza della Corte Suprema del Kansas contro Hendricks, 521 U.S. 345 (1997).

Tutto è iniziato nello stato di Washington, nel 1990 con l'entrata in vigore della legge sulla protezione comunitaria (Community Protection Act), nata dopo un

indignazione pubblica a seguito di un fatto di cronaca nera che coinvolse un bambino di 7 anni, rapito, violentato, mutilato e lasciato agonizzante da un sex offender rilasciato dal carcere due anni prima. Washington formò una commissione (The task force on Community Protection) che pubblicò una relazione in cui veniva chiesto un regime di pene proporzionali per i reati sessuali e che pose le basi per gestione restrittiva dei sex offender. (Wash. Rev. Cod., 2008).

Tale statuto è servito come modello per la legislatura del Kansas, che in quel periodo si trovava ad affrontare un caso sovrapponibile e che funse da base per la sentenza della United State Supreme Court sull'argomento menzionato sopra. La Corte rilevò che "rilasciare detenuti sofferenti psichici e pericolosi non poteva essere un trattamento efficace per le loro affezioni. (Cf. Stati Uniti v Greenwood.1956). Il fatto che al momento attuale ci possa essere poca probabilità di recupero non deve far desistere il potere federale a rendere questo impegno come primario (O'Connor v Donaldson, 422 US 563, 584; 1975).

Al termine del processo gli stati membri, a catena si uniformarono con i loro statuti ad oggi vigenti: Arizona, California (2006) (Greenwood v. Stati Uniti, 1956), Florida (1998), Illinois (2008), Iowa (2008), Kansas, Massachusetts (2007, 2008), Minnesota, Missouri, Nebraska (2007) , New Hampshire (2008), New Jersey (2008), New York (2008), North Dakota (2008), Pennsylvania (2003), South Carolina (2007), Texas (2007), Virginia (2008), Washington (2008a, 2008b), Wisconsin (2007), e il District of Columbia (2008) e tutti hanno adottato uno statuto per il civil commitment per i reati sessuali (nytimes.com, 2007).

Ciò che caratterizza queste leggi sugli SVP è:

- 1) il loro scopo è quello di detenere e continuare a detenere aggressori sessuali che sono già in custodia e che rischiano di recidivare se tornassero in libertà.
- 2) l'obiettivo della prosecuzione della detenzione avviene attraverso un progetto di trattamento, fulcro del civil commitment.

La corte del Kansas ha sottolineato come solo il concetto di pericolosità non sia sufficiente a giustificare il tutto. La prova della predisposizione alla violenza e un'anamnesi positiva per atti di violenza sessuale devono irrimediabilmente essere accompagnati da un disturbo mentale diagnosticato che predisponga la persona a commettere atti sessuali criminali in futuro, e come sentenziato dalla corte, deve avere o un disturbo mentale o disturbi della personalità che predispongono a ricommettere il reato in assenza di trattamento e custodia. Sostanzialmente si ponevano le basi di un nuovo concetto, e quindi che coloro che soffrono di una perdita di valore volitivo "volitional impairment", si

rendono pericolosi al di là del loro autocontrollo. (Addington vs Texas, 441 US 418, 432-33, 1979; Baxstrom vs Herold, 383 US 107, 1966; Kansas vs. Hendricks, 521 US 346, 1997 357-358, 369; Seling vs young 531 US 250, 2001).

Nel chiarire il termine di volitional impairment, la corte suprema in Kansas v. Crane (2002), 534 US 407 (2002) definisce che l'incapacità di controllare il comportamento sessuale non deve essere assoluta se vista alla luce delle caratteristiche di specie, come la natura della diagnosi psichiatrica e la gravità dell'anomalia mentale stessa. Deve comunque essere sufficiente a distinguere l'autore di reato sessuale pericoloso che ha grave malattia mentale o un grave disturbo soggetto al civil commitment, dal recidivo sessuale pericoloso ma condannato per un processo ordinario penale. (pp. 409-413).

L'avvio di queste leggi ha richiesto la partecipazione di numerosi professionisti impiegati ad aumentare la specificità delle valutazioni del rischio di violenza al fine di stimare la probabilità di futura recidiva sessuale e strutturare metodiche efficaci per la prevenzione e la cura.

Resta indubbio però che ad oggi i risultati sono ancora troppo influenzati dalla variabilità dei campioni utilizzati e del follow-up oltre che dalla mancanza di informazioni veridiche sul reale tasso di incidenza di questo tipo di reati prima e dopo le cure prestate.

4. Ruolo della Corteccia prefrontale nel “volitional impairment”.

Di prassi i trattamenti utilizzati sino ad oggi nei diversi stati, hanno compreso una commistione di un approccio psicologico psicodinamico associato alla somministrazione di farmaci antiandrogeni, inibitori del SSRI ed agonisti del GnRH, che al di là dell'efficacia subitanea dovuta alla soppressione ormonale, di fatto oltre ai pensanti effetti collaterali, non hanno ancora dato prove di efficacia sufficienti nel lungo periodo.

Proprio per questo, sembra oltremodo opportuno rivolgere l'attenzione al meccanismo centrale alla base del “volitional impairment” cardine della normativa statunitense sul sex offending.

Il quesito che si pone è: ferme restando le basi neurofisiologiche del comportamento sessuale di cui la letteratura ha già ampiamente dissertato quali il ruolo degli ormoni e dei neurotrasmettitori impiegati e delle aree cerebrali o ghiandolari implicate, qual è il funzionamento cognitivo che alimenta o sostiene questa sensazione di desiderio e impulso incontrollabile (craving)?

Grazie allo spunto offerto dalle ricerche scientifiche sempre più incentrate ad indagare le basi neuro funzionali dei processi esecutivi e tese a reperire una

metodica in grado di annullare tale atteggiamento, nella redazione del presente articolo, mi sono concentrata sull'applicabilità di nuovi trattamenti che non siano forieri dei numerosi effetti collaterali del trattamento farmacologico e soprattutto siano più efficaci in termini di annullamento della recidiva.

Studi longitudinali di RMI hanno mostrato che durante l'adolescenza il cervello umano va incontro ad una seconda fase di grandi cambiamenti, dopo quella della prima infanzia. Tale fenomeno è particolarmente vistoso per la corteccia prefrontale, che è l'ultima area corticale ad assumere una conformazione stabile e matura, agli inizi dell'età adulta.

Parallelamente a ciò i recenti studi di neuro-economia, servendosi della fMRI, hanno permesso di meglio definire le basi neurali dei processi decisionali nei cervelli di individui sani, affinando ciò che già si conosceva grazie ai deficit comportamentali e soprattutto decisionali dei soggetti con lesioni alla corteccia prefrontale.

Le aree coinvolte nei processi decisionali sono proprio quelle che vanno incontro ai cambiamenti più profondi durante l'adolescenza. Questa coincidenza ha riaperto l'interesse dei ricercatori sui correlati cognitivi e comportamentali dei cambiamenti cerebrali riscontrati in questa importante fase di passaggio, poiché lo studio di tali modificazioni può essere di grande aiuto per la comprensione di alcune patologie da discontrollo degli impulsi nell'adulto, come il caso in questione e conseguentemente può consentire di elaborare una strategia tratta mentale sempre più efficace.

Si ricorda come il comportamento sessuale abusante che induce tali soggetti a ricadere nell'atto e a ricommettere quindi reato, è rappresentato da un irrefrenabile impulso equiparabile al craving per le sostanze d'abuso.

Si precisa che il craving rappresenta un'esperienza soggettiva che motiva gli individui a cercare e raggiungere un oggetto o praticare un'attività (target) allo scopo di ottenere certi effetti (3). Per molti autori è considerato il cuore delle dipendenze patologiche e il processo nucleare che guida verso la perdita di controllo del proprio comportamento. Per queste ragioni è considerato un oggetto d'intervento chiave nel trattamento delle dipendenze patologiche (4).

Recentemente alcuni studi hanno esplorato il modo in cui individui con disturbi da dipendenze patologiche e discontrollo degli impulsi, ricercano gli oggetti del proprio desiderio reperendo uno stile di pensiero con specifiche caratteristiche. Il pensiero desiderante è una forma di elaborazione cognitiva volontaria di informazioni riguardanti oggetti e attività piacevoli e positive che avviene a due livelli interagenti (5).

A causa delle sollecitazioni statistiche imponenti sui dati relativi alle patologie da dipendenza, nel corso degli ultimi anni, la comunità scientifica ha concentrato l'attenzione sullo studio delle risposte neurobiologiche indotte dall'assunzione di cocaina, al fine di incentivare lo sviluppo di terapie basate su approcci molecolari e cellulari (6). Gli studi di neuroimaging hanno fornito spunti sulle reti neurali coinvolte nell'abuso di droga (7, 8).

Un numero crescente di studi ha cercato di dimostrare la distribuzione biemisferica della rete neurale che coinvolge il nucleo accumbens, l'amigdala, il cingolato anteriore, la orbito frontale e la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC) nella fisiopatologia di craving (9).

La dipendenza dall'uso di sostanze è un disordine cronico recidivante che infligge enormi costi alla società (10): basti pensare a come la dipendenza da alcool da sola rappresenti il 4% circa del tasso di mortalità globale e la dipendenza da sostanze stupefacenti sia l'8° causa di morte a livello mondiale (11).

Non stupisce pertanto come gli studiosi abbiano ricercato metodiche in grado debellare tali patologie.

Durante lo sviluppo delle dipendenze, lo stimolo aumenta mentre si assiste ad un deperimento generale (12, 13) con contestuale deterioramento del controllo inibitorio, mantenendo e incentivando le successive ricadute. Tenendo presente la metodica classica del condizionamento pavloviano, è emerso come l'utilizzo ripetuto di un comportamento appagante porta a neuro-adattamenti nello striato ventrale e nelle aree tegmentali ventrali determinando una diminuzione della secrezione di dopamina. (14). Evidenze scientifiche di studi su primati e su roditori suggeriscono come tali modificazioni determinino l'aumento della bramosia della sostanza, del comportamento e della reattività collegata, che su base neurale si traduce in un aumento delle risposte dello striato e delle zone orbitofrontali. (15, 16, 17, 18).

Quindi per mantenere il medesimo grado di eccitazione è necessario ricorrere ad aumento dell'agito che procura il fattore desiderato e ogni nuovo agito determina una risposta striale e prefrontale aumentata rispetto alla precedente.

In secondo luogo è stato riscontrato come la corteccia prefrontale dorso-laterale (DLPFC) e la corteccia cingolata anteriore (ACC) abbiano un funzionamento ridotto nelle dipendenze, presumendo un diminuito controllo cognitivo e comportamentale. (19, 20). Associato a questo, si assiste ad una diminuzione del funzionamento dei circuiti orbito-frontali cerebrali generando una maggiore suscettibilità allo stress e quindi a successive ricadute nel cervello di ratto. (21). Questi meccanismi sono alla base delle dipendenze da metamfetamine, cocaina

e nicotina (22, 23, 24). Il desiderio per la sostanza o il comportamento appagante è il motore di tali problematiche, ma in condizioni standard il controllo cognitivo viene mantenuto sulla spinta motivazionale del craving. Stessa cosa avviene per la dipendenza da cibo annoverata oggi come “epidemia da obesità” per i paesi occidentalizzati, sottolineando l’entità del fatto proposto (25).

Le più recenti tecniche di neuroimmagini evidenziano come le strutture neurali implicate in tali dipendenze siano sostanzialmente sovrapponibili. La corteccia prefrontale (OFC) è legata alla rilevanza attribuita agli stimoli potenzialmente gratificanti (26). Maggiore importanza viene data allo stimolo e maggiore sarà la dipendenza attribuita. (27).

L’increzione di dopamina è legata alla somministrazione sia di sostanze stupefacenti sia di alimenti e la stessa ha dimostrato effetti sia sull’amigdala che sull’insula, oltre che sulle cortecce prefrontali bilaterali. Inoltre i recettori D2 presenti nello striato sono diminuiti in soggetti con BMI alto, o dipendenti da cocaina e o da alcol (28).

Il percorso mesocorticolimbico dopaminergico che si pone nell’area ventrale tegmentale (VTA) e che coinvolge strutture cerebrali implicate nella ricompensa (nucleo accumbens) e sul controllo cognitivo (corteccia prefrontale), sembra essere la base per la comprensione del meccanismo di craving e ricaduta, come dimostrano studi di imaging sul ruolo dell’assunzione di cocaina e sulla stimolazione del circuito stesso in termini di aumento dell’attività metabolica (7).

L’assunzione di tale sostanza determina sia una riduzione del metabolismo frontale in assenza della sostanza circolante, sia un’increzione marcata di tale meccanismo a seguito della somministrazione della stessa. Pertanto si è assistito all’aumentare delle somministrazioni del fattore appetibile, ad un’increzione della soglia di attivazione dei neuroni dopaminergici; se ne deduce che per raggiungere la medesima soglia sono necessarie più somministrazioni. Tali diminuzioni metaboliche sono associate ad una diminuzione del controllo inibitorio conseguente all’assuefazione alle suddette sostanze. Dopo un normale pasto, i pazienti obesi hanno dimostrato una attivazione diminuita della DLPFC rispetto ai controlli sani (29) così come ad un dirottamento ematico da sequestro in tale aree.

E quindi in tali concetti è implicita la presunzione della recidiva tipica di tali patologie.

Il tasso di recidiva per la dipendenza da nicotina è stimato essere circa l’85% dopo terapia cognitivo-comportamentale e il 78% dopo terapia psicologica combinata con i farmaci (30). I programmi per la perdita di peso in pazienti

obesi si sono dimostrati inefficaci dove il 33% - 66% dei pazienti ha riacquisito il peso perso. (31, 32).

Ciò ribalta ovviamente la prospettiva e ha indotto la comunità scientifica a ricercare altre metodiche che siano maggiormente efficaci.

5. Prospettive trattamentali: TMS e tDCS

La Neurostimolazione non invasiva ripetitiva trans-cranica magnetica (TMS) e la current stimulation diretta transcranica (tDCS) hanno dimostrato riduzioni altamente significative in termini di craving.

Più precisamente la stimolazione magnetica transcranica (TMS) (Fig.1) è una tecnica non invasiva di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale. Mediante questa tecnica, è possibile studiare il funzionamento dei circuiti e delle connessioni neuronali all'interno del cervello, provocando uno squilibrio piuttosto ridotto e transitorio. È possibile adottare anche questa tecnica in modo ripetuto, ciclicamente, per trattare disturbi psichiatrici e neurologici quali la depressione, le allucinazioni, la malattia di Parkinson etc.

La stimolazione magnetica si basa sul principio fondamentale dell'induzione elettromagnetica o Legge di Faraday: una corrente elettrica in uno stimolatore produce un campo magnetico, e il cambio di campo magnetico induce un flusso di corrente nei conduttori vicini, inclusi i tessuti umani.

Fig.1

Entrambe le tecniche che inducono piccole correnti elettriche cerebrali, comportano alterazioni neuronali sia di tipo eccitatorio che inibitorio a seconda della frequenza di stimolazione ed in particolare la stimolazione a bassa frequenza (<1 Hz) esercita effetti inibitori mentre le stimolazioni ad alta frequenza (> 5 262 Hz), l'opposto (33).

Gli effetti hanno dimostrato perdurare oltre la stimolazione consentendo di mantenere l'attività cerebrale alterata, rispetto al pretrattamento, per un periodo più o meno lungo.

Sino a poco tempo fa gli effetti della rTMS erano stati studiati su popolazioni di pazienti affetti da depressione, dimostrando una netta diminuzione dei sintomi (34). La Food and Drug Administration nel 2008 ha pertanto approvato tale metodica come tecnica potenzialmente utile per il trattamento.

Studi recenti hanno poi dimostrato come la stimolazione della DLPFC può diminuire i livelli di craving dopo una singola seduta in campioni dipendenti da nicotina (35), alcol (36), marijuana (37) cocaina e cibo (38) e quindi in popolazioni simili dal punto di vista del desiderio incoercibile.

I meccanismi attraverso i quali tDCS e rTMS esercitano i loro effetti sull'encefalo, a dir la verità, sono solo in parte compresi a tutt'oggi e quindi restano profondi quesiti su come l'autocontrollo cognitivo e la diminuzione del desiderio possano decrescere.

Diana (2011) ha proposto due possibili meccanismi: per le interconnessioni della DLPFC con l'area tegmentale ventrale (VTA) che determinerebbero un aumento delle secrezioni di dopamina al VTA allo striato, sede cerebrale con importantissimo ruolo sulla ricompensa.

Secondariamente per le fibre glutamatergiche della DLPFC che terminano sui terminali dopaminergici dello striato. (39). Entrambi i meccanismi sono stati studiati su cavie (40) e primati (41) e suggeriscono le pesanti connessioni anatomiche tra DLPFC e VTA anterograde e retrograde, evidenziando sia i neuroni gabergici sia quelli dopaminergici mesocorticali meso-accumbens.

Keck et al. (2002) (42) hanno a loro volta dimostrato che stimolazioni ad alta frequenza nelle zone prefrontali di ratto incrementano i livelli di dopamina nell'ippocampo dorsale nel nucleo accumbens e una maggiore concentrazione dopaminergica extracellulare nello striato.

La ricaduta può essere evitata e prevenuta appunto con queste metodiche (43).

Un altro meccanismo mediante il quale la neurostimolazione può ridurre il craving è rappresentato dalla valorizzazione dell'attività della DLPF nei confronti dello striato. Carenze cognitive legate ad una diminuzione del funzionamento della prefrontale sono state riportate nelle dipendenze da sostanze e che quindi possono essere collegate ad una diminuita efficacia della terapia cognitivo-comportamentale. (44). L'obiettivo consiste nel cancellare l'emotività e l'appagamento associato all'assunzione di una tale sostanza reinterpretandone il significato al fine di cambiare la risposta emotiva verso di esso (45). Ad esempio si è notato come i soggetti dipendenti da nicotina, se invitati a pensare agli effetti negativi (sviluppo del cancro ai polmoni) diminuiscono i fenomeni di craving (46), suggerendo un possibile ruolo delle strategie cognitive comportamentali nei processi di craving.

Kober et al. (2010b) (46) hanno evidenziato che l'incremento dell'attivazione della DLPFC durante la regolazione del desiderio di nicotina, ha comportato una diminuzione dell'attività striatale ventrale e la successiva diminuzione dei fenomeni di craving. Inoltre tale stimolazione ha indotto un'increzione della secrezione di dopamina in tali sedi tale da comportare un miglioramento del controllo cognitivo (47).

Tali indagini sono risultate particolarmente interessanti per quanto riguarda il ruolo della terapia cognitivo-comportamentale in termini di memoria da lavoro e

disattenzione cognitiva frequentemente riportate nella dipendenza da sostanze. (48).

Sono stati, pertanto, annoverati alcuni studi a riguardo, avvalendosi di metanalisi riportate in letteratura.

Innanzitutto sono sorti alcuni quesiti relativi alla sede della stimolazione ovvero se destra o sinistra e di come incidano a seconda della dipendenza che si va a considerare.

La DLPFC, come già detto, è coinvolta nella ricompensa, nella motivazione e i suoi circuiti risultano fondamentali nel processo decisionale perché forniscono il substrato per l'integrazione di cognitiva ed elaborano le informazioni rilevanti dal punto di vista motivazionale sul controllo inibitorio delle informazioni che ospitano la premessa per la ricompensa immediata motivazionale e il controllo inibitorio (49).

In particolare Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A., (50) hanno cercato di indagare il ruolo della dominanza destra nei confronti del craving da cocaina, comprendendo 6 soggetti maschili a dominanza destra (di età compresa tra 19-23 anni) che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la dipendenza da cocaina. Comorbidità erano state escluse. La misura primaria di outcome era stata la riduzione del craving, mentre gli endpoints secondari furono le fluttuazioni dell'umore. I soggetti sono stati sottoposti a due sessioni di rTMS, uno a sinistra e uno a destra della DLPFC di 20 train di durata 10 s a 10 HZ. Al termine i pazienti sono stati invitati a completare una serie di 15 scale analogiche visive (VAS). Le misure di outcome sono state analizzate utilizzando misure ripetute di analisi della varianza (ANOVA). Nessun effetto collaterale è stato segnalato.

Il "desiderio di consumare cocaina" era significativamente ridotto dopo sedute di rTMS prefrontali destra ($F(2,10) = 11.07, p = 0,0029$), ma non sono stati osservati effetti dopo la stimolazione a sinistra ($F(2,10) = 0,31, p = 0,7368$). Il rating basale a e 4 ore post-TMS non ha dimostrato alcuna differenza significativa ($p = 0,463$). Il risultato indica un effetto transitorio di una singola sessione di 10 Hz rTMS sul desiderio, che si risolve entro 4 ore dopo la stimolazione: riduzione media (95% intervallo di confidenza) = 19,0% (13,4-24,6%). I risultati hanno durata superiore nel tempo se le stimolazioni vengono effettuate in molteplici sessioni giornaliere, di solito nel corso di diverse settimane (51).

Per gli esiti secondari (Fig. 1B), la DLPFC destra ha inciso sulle modificazioni dell'ansia ($F(2,10) = 10.57, p = 0,0034$) dell'ilarità ($F(2,10) = 6.76, p =$

0,0139), mentre la stimolazione sinistra indotto nel tempo modificazioni significative nella tristezza ($F(2,10) = 4.92, p = 0,0325$).

Tale studio rappresenta la prima dimostrazione di come una singola sessione di rTMS ad alta frequenza possa significativamente ridurre il craving da cocaina quando applicato alla corteccia prefrontale destra, ma non alla sinistra corteccia.

Per quanto riguarda gli aumenti di attività metabolica di tale area, lo studio di Maas et al, 1998 Garavan et al., 2000 (52), utilizzando la Positron Emission Tomography (PET), ha dimostrato come aumenti nella DLPFC destra, il metabolismo del fluorodeossiglucosio (53).

Rimangono ancora però delle incertezze relative all'approccio utilizzato per indurre il desiderio e quindi se la stimolazione da cocaina non abbia differenze rispetto a quella indotta da cibo con i paradigmi di reattività relativi (53).

Ad esempio considerando individui dipendenti da nicotina, Eichhammer et al. (2003) (54), hanno mostrato una diminuzione del craving dopo stimolazione con rTMS a 10 HZ alla DLPFC sinistra oppure come il craving indotto da cibo è soppresso da stimolazione severa sulla medesima zona.

Spicca ugualmente il ruolo della DLPFC destra su soggetti dipendenti da cocaina dovuta a un maggior tono inibitorio e a maggior controllo su un'opzione seducente ed appagante momentanea.

Tali effetti, si ricorda, hanno un ruolo ovviamente biemisferico a causa delle connessioni che si vengono ad instaurare per il circuito dopaminergico suddetto dovuto ai nodi subcorticali della rete neurale della ragione stimolata.

È ragionevole supporre che stimolazioni ad alta frequenza alla DLPFC destra mediante rTMS comportino effetti cross emisferici e la soppressione dell'attività della DLPFC per connessioni trans-callosali, motivo per cui il grado di soppressione potrebbe essere collegato alla riduzione del desiderio.

Per raffrontare, invece, le due metodiche di cui si parlava prima e del ruolo in termini di efficacia, ci si è avvalsi di metanalisi (Jansen JM et al.) che consideravano solo studi in doppio cieco RCT, che confrontavano l'effetto della stimolazione rTMS tDCS con stimolazioni sulla DLPFC e la cui misurazione di outcome era la diminuzione del craving.

Si noti come tutti gli studi annoverati considerino solo alte frequenze di stimolazione su dipendenze da alcool, nicotina, cocaina e marijuana e cibo sulla base delle banche dati più accreditate: Pubmed, Embase, PsycINFO.

Per quanto riguarda i dati estrapolati sui 17 studi (g di Hedge = 0.476), entrambe le tecniche vennero somministrate senza l'utilizzo di anestesia e non sono noti, ad oggi, in letteratura effetti collaterali.

Non sono state evidenziate differenze significative in termini di efficacia tra rTMS e tDCS. ($Q(1) = 0,27$ $p = 0.59$).

E' possibile concludere che non esiste chiara comprensione se l'area da stimolare debba essere la destra o la sinistra, poiché non si è riscontrata differenza significativa in termini di risultati. In particolare 9 studi erano improntati sulla stimolazione della DLPFC sinistra, 3 la destra, 1 studio comprendeva la stimolazione bilaterale, e 4 studi implicavano la stimolazione destra e sinistra secondo uno schema cross-over. Le dimensioni dell'effetto differiscono del 40%, ma non si reperisce differenza statisticamente significativa ($Q(1) = 2.10$, $p = 0,15$) tra stimolazione destra e sinistra.

L'eterogeneità degli studi, pertanto, non consente di fare un raffronto empiricamente valido dal momento che a tutt'oggi non è noto il ruolo che ha la stimolazione in termini di attivazione quali/quantitativa della zona in oggetto.

Esiste in realtà un sito a destra dove la stimolazione determina un effetto potenziale più efficace. Restano però ancora molte considerazioni e molteplici punti bui da considerare poiché l'area di DLPFC da sollecitare risulta ancora troppo sfumata.

Alcuni autori utilizzano i tracciati EEG, altri utilizzano la regola dei 5 cm anteriormente alla pollice della regione corticale motoria.

Secondo l'autore, l'identificazione della zona esatta appare di rilevante importanza poiché eventuali miglioramenti possono essere attuati solo avendo uniformità di risultati sulla medesima area.

Altro punto poco chiaro è costituito dal fatto che le misure di outcome di tutti gli studi sono state formulate mediante risposte ai self reports e scale analogiche visive che sono soggette a risposte socialmente opinabili. Alcuni lavori infatti sottolineano come tra il desiderio autoriferito e la misurazione fisiologica dello stesso, esistano differenze molto complesse (55, 56) ma altri studi hanno riportato, per contro, una chiara associazione tra le auto-misurazioni di craving e le attività cerebrali riscontrate con EEG e fMRI.

Dipendenze da sostanze e da cibo ad alto contenuto appetibile sono stati annoverati come fattori sovrapponibili per fenomenologia, neurobiologia e rilevanza clinica.

Tuttavia esistono riserve da parte della comunità scientifica (57, 58) che potrebbero di conseguenza ripercuotersi anche sul fenomeno dei comportamenti sessuali parafilici.

In particolare, è bene notare come la differente tipologia del fattore appetibile (59, 60, 61). Claudino et al (2011) (62) non ha dimostrato differenze significative sul meccanismo del craving. Nella casistica considerata, solo uno

studio ha incluso consumatori di marijuana. Gli altri hanno compreso utilizzatori di alcool, nicotina, cocaina e cibo particolarmente appetibile.

Tenendo conto del fatto che non esistono precedenti in letteratura a favore della congettura, argomento del presente articolo, tale considerazione risulta particolarmente importante, poiché, per trasposizione empirica aristotelica, se ne deduce che, anche uno stimolo sessuale, induce le medesime modificazioni cerebrali in termini di incoercibilità di cui si è ampiamente disquisito poc' anzi.

Il problema ancora più imponente riguarda il numero di sedute necessarie per ottenere un dato effetto. Alcuni lavori hanno utilizzato sedute singole, altri plurime. La dottrina sulla rTMS proviene prevalentemente dall'utilizzo della stessa sui pazienti depressi: gli effetti si ravvedono in tempi gradualmente e pertanto risulta difficile effettuare un paragone anche perché per quanto riguarda le patologie depressive, i sintomi preponderanti sono di tipo negativo, mentre nelle patologie da dipendenza sono di tipo positivo.

La ricerca futura infatti potrebbe identificare un numero stabilito di sedute, la durata e la frequenza delle singole somministrazioni standardizzate, in base alla patologia da trattare, chiarendo il ruolo della DLPFC destra piuttosto che sinistra e delle interconnessioni esistenti e indagando in particolar modo come tali modificazioni prodotte incidono sulle funzioni esecutive alte e quindi sui processi cognitivi nonostante sia, pertanto, ampiamente documentato come la neurostimolazione non invasiva della DLPFC diminuisca il craving nelle patologie da dipendenza.

La neurostimolazione non invasiva, pertanto, comporterebbe un rimodellamento dei circuiti suddetti dopaminergici e quindi cancellerebbe la componente affettiva emozionale appresa e mediante la seconda via aumenterebbe la capacità di autodeterminazione dei soggetti.

Si sottolinea come tale metodica incida sulla componente cognitiva dell'appagamento e non sulla componente fisiologica e biologica dell'appagamento stesso.

Le somiglianze neurobiologiche tra i desideri indotti dalle diverse sostanze infatti sono marcate se non sovrapponibili.

In generale comunque gli studi hanno rilevato che l'assunzione smodata e compulsiva dell'alimento diminuiva considerevolmente dopo la neurostimolazione ma non dopo il placebo. (63, 64, 65).

6. Conclusioni.

In conclusione emerge il pesante groviglio politico, sociale, etico e sanitario che ruota attorno al sexual offending soprattutto se commesso nei confronti dei

minori, che impone a livello internazionale il reperimento di una metodologia trattamentale in grado di risolvere questo spinoso problema.

A seguito delle più recenti scoperte sul ruolo della corteccia prefrontale nel discontrollo degli impulsi, e tenuto conto dei pesanti effetti collaterali dei farmaci ad oggi utilizzati per tali problematiche e della non ancora provata efficacia degli stessi nel lungo termine, è necessario valutare criticamente l'utilizzo nel sexual offending della Neurostimolazione Ripetitiva Magnetica Transcranica, già in uso per patologie da dipendenza, a fronte della scarsissima invasività della tecnica e dell'assenza ad oggi di documentati effetti collaterali.

E' infine fondamentale un accenno finale agli aspetti medico legali e bioetici riguardanti l'applicazione di questa tecnica nel nostro Paese. Come è noto, ogni trattamento medico deve essere fondato su un valido consenso dell'avente diritto. La concessione di benefici in conseguenza dell'adesione al trattamento ben può incidere sulla libertà della scelta; inoltre la vigente normativa italiana vincola l'attenuazione delle misure detentive mediante la concessione di benefici all'adesione ad un trattamento psicologico, definizione la cui accezione è differente dal trattamento qui descritto. Ma questo non impedisce la sua effettuazione da parte del detenuto abusante, poiché i trattamenti sanitari possono essere effettuati anche a sue spese, od a spese del Servizio Sanitario Nazionale, o di associazioni benefiche, ed a seguito di un suo impulso (essendo quindi privi di una finalità utilitaristica diretta) ed il risultato potrebbe essere valutato nell'ambito dei trattamenti puramente psicologici e degli accertamenti psicodiagnostici previsti dalla normativa citata.

Bibliografia.

1. Appelbaum P.S.: Foreword in *Sex offenders: identification, risk assessment, treatment and legal issues*, Oxford University (2009).
2. Grudzinskas, A. J. & Henry, M. G. Analysis and commentary, *Kansas v. Hendricks*. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law* (1997), 25, 607–612.
3. Babor, Thomas F.; Stephens, Robert S.; Marlatt, G. Alan. Verbal report methods in clinical research on alcoholism: response bias and its minimization. *Journal of studies on alcohol*, 1987, 48.5: 410-424
4. May, J., Andrade, J., Panabokke, N., & Kavanagh, D. (2004). Images of desire: Cognitive models of craving. *Memory*, 12(4), 447-461.
5. Caselli, G., Ferretti, C., Leoni, M., Rebecchi, D., Rovetto, F., & Spada, M. M. Ruminantion as a predictor of drinking behaviour in alcohol abusers: a prospective study. *Addiction*, (2010). 105(6), 1041-1048

6. Nestler, Eric J. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 2004, 47: 24-32.
7. Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, (2002). 159(10), 1642-1652.
8. Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, (2004). 47, 3-13.
9. Wilson, S.J., Sayette, M.A., Fiez, J.A., Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat. Neurosci* (2004). 7, 211–214
10. Kalivas, P. W.; Volkow, N.; Seamans, J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 2005, 45.5: 647-650.
11. Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J., & Ezzati, M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS medicine*, (2009). 6(4), 365.
12. Everitt, Barry J.; Robbins, Trevor W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 2005, 8.11: 1481-1489.
13. Hyman, Steven E. The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. *The American Journal of Bioethics*, 2007, 7.1: 8-11.
14. Volkow, N. D., et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 2009, 56: 3-8.
15. Baler, Ruben D.; Volkow, Nora D. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*, 2006, 12.12: 559-566.
16. Smith, Kyle S.; Berridge, Kent C. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27.7: 1594-1605.
17. Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Lääne, K., ... & Robbins, T. W. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, (2007). 315(5816), 1267-1270.
18. Koob, George F.; Le Moal, Michel. Addiction and the brain antireward system. *Annu. Rev. Psychol.*, 2008, 59: 29-53.
19. Garavan, Hugh; Hester, Robert. The role of cognitive control in cocaine dependence. *Neuropsychology review*, 2007, 17.3: 337-345.
20. Janke Van Holst, Ruth; Schilt, Thelma. Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users. *Current drug abuse reviews*, 2011, 4.1: 42-56.
21. Capriles, Nancy, et al. A role for the prefrontal cortex in stress-and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2003, 168.1: 66-74.
22. Janes, Amy C., et al. Neural substrates of attentional bias for smoking-related cues: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35.12: 2339-2345.
23. Kosten, Thomas R., et al. Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31.3: 644-650.
24. Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., ... & Frackowiak, R. S. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter

- regional neuronal activity in the human brain?. *European Journal of Neuroscience*, (2005). 22(2), 495-504.
25. Pelchat, Marcia Levin. Food addiction in humans. *The Journal of nutrition*, 2009, 139.3: 620-622.
26. Volkow, Nora D., et al. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obesity Reviews*, 2013, 14.1: 2-18.
27. Dom, G., et al. Substance use disorders and the orbitofrontal cortex. *The British Journal of Psychiatry*, 2005, 187.3: 209-220.
28. Volkow, Nora D., et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 1993, 14: 169-77.
29. Le, D.S., Pannacciulli, N., Chen, K., Del Parigi, A., Salbe, A.D., Reiman, E.M., Krakoff, J., et al. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* (2006) 84,725–731.
30. Fiore, M., Jaen, C., Baker, T., 2008. *Treating Tobacco Use and Dependence: Update*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Rockville, MD. Franken, I.H., Dietvorst, R.C., Hesselmann, M., Franzek, E.J., Van De Wetering, B.J., Van Strien, J.W. Clinical Study: Cocaine Craving Is Associated with Electrophysiological Brain Responses to Cocaine-Related Stimuli. *Addiction biology* (2008). 13 (4), 386–392.
31. Bacon, L., Aphramor, L., Weight science: evaluating the evidence for a paradigm shift. *Nutrition Journal* 2011. 10, 9.
32. Mann, T., Tomiyama, A.J., Westling, E., Lew, A.M., Samuels, B., Chatman, J., Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *American Psychology* (2007) 62, 220–233.
33. Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Byblow, W.D., Berardelli, A., Siebner, H.R., Classen, J., Cohen, L.G., Rothwell, J.C., et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, (2008) 1 (3), 164–182.
34. Catena-Dell'osso, M., et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development?. *Current medicinal chemistry*, 2011, 18.2: 245-255.
35. Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., Zangen, A., et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009 (Abingdon, England) 104, 653–660.
36. Mishra, B.R., Nizamie, S.H., Das, B., Prahara, S.K., et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 2010 (Abingdon, England) 105, 49–55.
37. Boggio, P.S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., Basaglia, A., Fregni, F., Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence* 2008. 92, 55–60.
38. Montenegro, R.A., Okano, A.H., Cunha, F.A., Gurgel, J.L., Fontes, E.B., Farinatti, P.T., et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite* (2012) 58, 333–338.

39. Strafella, A.P.P.T., Barrett, J., Dagher, A., Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience* (2001) 21, RC157.
40. Carr, D.B., Sesack, S.R., Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *Journal of Neuroscience* (2000). 20, 3864–3873
41. Frankle, W.G.L.M., Haber, S.N., Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* (2006) 31, 1627–1636.
42. Keck, M.E.W.T., Müller, M.B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F., Sillaber, I., Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* (2002) 43, 101–109.
43. Garavan, H.H.R., The role of cognitive control in cocaine dependence. *Neuropsychological Review* (2007) 17, 337–345.
44. Carroll, K.M., Kiluk, B.D., Nich, C., Babuscio, T.A., Brewer, J.A., Potenza, M.N., Ball, S.A., Martino, S., Rounsaville, B.J., Lejuez, C.W., Cognitive function and treatment response in a randomized clinical trial of computer-based training in cognitive-behavioral therapy. *Substance Use & Misuse* (2011) 46, 23–34.
45. McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. The neural bases of distraction and reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, (2010). 22(2), 248-262.
46. Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E.F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C.L., Ochsner, K.N., Prefrontal–striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2010b) 107, 14811–14816.
47. Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Baler, R., Telang, F., Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* (2009) 56, 3–8
48. Sofuoglu, M., Cognitive enhancement as a pharmacotherapy target for stimulant addiction. *Addiction* 2010;105, 38–48. Sofuoglu, M., DeVito, E.E., Waters, A.J., Carroll, K.M., Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology* 2013;64, 452–463
49. Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry* (2002) 159, 1642–1652.
50. Camprodon, J.A., Martinez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M.C., Pascual-Leone, A., One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence* (2007) 86, 91–9
51. Robertson, E.M., Theoret, H., Pascual-Leone, A., Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J. Cogn. Neurosci.* (2003) 15 (7), 948–960.
52. Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J.K., Sperry, L., Ross, T.J., Salmeron, B.J., Risinger, R., Kelley, D., Stein, E.A., Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am. J. Psychiatry* (2000) 157, 1789–1798.

53. Bonson, K.R., Grant, S.J., Contoreggi, C.S., Links, J.M., Metcalfe, J., Weyl, H.L., Kurian, V., Ernst, M., London, E.D., Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* (2002). 26 (3), 376–386.
54. Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., Hajak, G., High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J. Clin. Psychiatry* (2003) 64, 951–953.
55. Sayette, M.A., Shiffman, S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., Shadel, W.G., The Measurement of Drug Craving. *Addiction* (2000) 95 (2), 189–210.
56. Tolliver, B.K., McRae-Clark, A.L., Saladin, M., Price, K.L., Simpson, A.N., DeSantis, S.M., Baker, N.L., Brady, K.T., Determinants of Cue-Elicited Craving and Physiologic Reactivity in Methamphetamine-Dependent Subjects in the Laboratory. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* (2010) 36 (2), 106–113.
57. Gearhardt, A.N.C., William, R., Brownell, Kelly D., Food addiction: an examination of the diagnostic criteria for dependence. *Journal of Addiction Medicine* (2009), 3, 1–7.
58. Pelchat, M.L., Food addiction in humans. *The American Journal of Nutrition* (2009a), 139:620–622.
59. Barth, K.S., Rydin-Gray, S., Kose, S., Borckardt, J.J., O’Neil, P.M., Shaw, D., Madan, A., Budak, A., George, M.S., Food cravings and the effects of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation using an improved sham condition. *Frontiers in Psychiatry/Frontiers Research Foundation* 2011 2, 9.
60. Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F.A., Nitsche, M.A., Mecca, T., Macedo, E.C., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S., Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008b 51, 34–41.
61. Goldman, R.L., Borckardt, J.J., Frohman, H.A., O’Neil, P.M., Madan, A., Campbell, L.K., Budak, A., George, M.S., Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* (2011) 56, 741–746.
62. Claudino, A.M., Eynde, F.V., Stah, D., Dew, T., Andiappa, M., Kalthof, J., Schmid, U., Campbell, I.C., Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences* (2011) 41, 1329–1336.
63. Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., Zangen, A., Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction (Abingdon, England)* (2009) 104, 653–660.
64. Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., Hajak, G., High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J. Clin. Psychiatry* (2003) 64, 951–953.
65. Van den Eynde, F., Claudino, A.M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I., Schmidt, U., Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological Psychiatry* (2010) 67, 793–795.