



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Scuola Unica di Dottorato di Ricerca – Corso di dottorato in  
Neuroscienze

Ruolo della corteccia prefrontale mediale (mPFC) nei processi  
di alimentazione e nei disturbi ad essa associati

Tutor Professor Massimo Clerici

Tesi di dottorato

Dr. Pablo Zuglian

Matr. 774789

Anno accademico 2014-2015

Ruolo della corteccia prefrontale mediale (mPFC) nei processi di alimentazione e nei disturbi ad essa associati

Nella nostra società le patologie legate al peso e i Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sono problematiche sempre più emergenti e ricoprono un campo di grande interesse sia sanitario sia nel campo della ricerca, avendo una prevalenza *lifetime* stimata del 5% (Treasure et al., 2010).

Recenti studi di *neuroimaging* hanno investigato quali aree cerebrali siano coinvolte nella rappresentazione del cibo e quali i meccanismi neurali che sottendono allo stimolo e all'atteggiamento verso il cibo. La presentazione di immagini di cibi produce tipicamente un'attivazione in diverse regioni corticali e sottocorticali e si sono evidenziati diversi dati consistenti con l'ipotesi che la corteccia orbitofrontale e quella prefrontale siano aree cruciali nei fenomeni di anticipazione della ricompensa e di controllo comportamentale (Killgore et al., 2003; Hollmann et al., 2012).

Questi risultati hanno condotto i ricercatori a scegliere le aree prefrontali mediale e dorsolaterale come siti bersaglio in studi con la *transcranial direct current stimulation* (tDCS) o la *transcranial magnetic stimulation* (TMS) mostrando che la stimolazione riduceva la ricerca di cibo nei soggetti sani (Goldman et al., 2011) e le sensazioni e i comportamenti patologici nei soggetti con DCA (Downar et al., 2012; Van den Eynde et al., 2013). Nonostante questi risultati i meccanismi alla base del comportamento osservato non sono ancora stati completamente chiariti.

Il Test di Associazione Implicita (IAT; Greenwald et al., 1998) è uno dei più utilizzati per misurare le tendenze implicite. Presuppone che una forte associazione tra categorie e attributi generi una maggiore difficoltà nel categorizzare gli stimoli in una condizione specifica.

In questo studio abbiamo associato lo IAT con la TMS applicando quest'ultima a soggetti sani durante lo svolgimento di un test in cui si categorizzavano cibi gustosi e non gustosi con parole a valenza positiva o negativa. Abbiamo incluso un ulteriore IAT, che categorizzava termini positivi e negativi in relazione al se o agli altri, in quanto alcuni risultati di *neuroimaging* mostravano che le strutture corticali mediali fossero implicate in aspetti legati all'autostima, sia espliciti sia impliciti (Moran et al., 2009). Il disegno sperimentale include inoltre anche la stimolazione della corteccia

parietale sinistra (IPA) come sito di controllo ed un terzo IAT su fiori ed insetti per valutare la sito specificità della mPFC.

I risultati mostrano che la mPFC-TMS selettivamente influenza lo IAT sui cibi aumentando la preferenza implicita per i cibi gustosi piuttosto che i non gustosi solo in un sottogruppo nei quali non si evidenziavano in precedenza differenze di gustosità nei cibi. Questo dimostra il ruolo causale della mPFC nei processi di monitoraggio dell'alimentazione ed evidenzia la rilevanza di considerare le differenze individuali nello studiare le rappresentazioni del cibo ed i meccanismi neurali associati con il comportamento alimentare.

## Medial Prefrontal Cortex (mPFC) role in feeding processes and in eating disorders.

In our society weight-related diseases and eating disorders are growing problems for health and a field of great interest for researchers and clinicians with a 5% lifetime prevalence of this disorders (Treasure *et al.*, 2010).

Recent neuroimaging studies have investigated which brain regions are involved in food representation and which are the neural mechanisms underlying motivations and attitudes towards food. The visual presentation of food images typically produces activation in cortical and subcortical regions and many data are consistent with the hypothesis that orbitofrontal and prefrontal cortex are crucial areas for reward anticipation and behavioral control (Killgore *et al.*, 2003; Hollmann *et al.*, 2012).

These results have led researchers to selected medial and dorsolateral pre- frontal cortices as target sites in studies with transcranial direct current stimulation (tDCS) or transcranial magnetic stimulation (TMS) showing that stimulation sessions reduced food craving in healthy participants (Goldman *et al.*, 2011) and pathological feelings and behavior in participants with eating disorders (Downar *et al.*, 2012; Van den Eynde *et al.*, 2013). However, the mechanisms underlying the behavioral outcome and how stimulation of specific target areas could modulate attitudes towards food are not yet completely understood. The implicit association test (IAT; Greenwald *et al.*, 1998) is one of the most used tools to measure implicit attitudes. It assumes that a stronger association between categories and attributes causes increased difficulty in categorizing stimuli in a specific condition.

In this study we combined IAT and TMS and this one was applied while participants performed an IAT with tasty and tasteless food associated with positive and negative valence words. A different IAT, assessing positive and negative valence towards self and others, was also included in the experiment because neuroimaging findings showing that cortical midline structures are involved in explicit and implicit self-related concepts (Moran *et al.*, 2009). Experimental design also included stimulation of the left parietal cortex (IPA) as control site and a third IAT on valence for insects and flowers in order to check the site specificity of mPFC.

Results revealed that mPFC-TMS selectively affected IAT on food, increasing implicit preference for tasty than tasteless food, only in a subgroup of participants who did not show extreme explicit evaluation for tasty and tasteless food. This demonstrates that mPFC has a critical causal role in monitoring food preference and highlights the relevance of considering individual differences in studying food representation and neural mechanisms associated with eating behavior.

Capitolo	Titolo	Pagina
1	I disturbi del comportamento alimentare	7
2	Modelli neuroormonali e neurobiologici	13
3	Materiali e metodi dello studio	27
4	Analisi dei dati	40
5	Risultati	45
6	Prospettive future: uno studio tDCS – Risultati preliminari	54
7	Discussione	62
8	Conclusioni	72
9	Bibliografia	74

## Capitolo 1.

### Disturbi del comportamento Alimentare.

#### *Definizione*

I primi autori che hanno identificato i Disturbi del Comportamento Alimentare come entità nosografiche a sé stanti sono stati Lasegue (1873, che la definì Anoressia isterica) e Gull (1874, definita Anorexia nervosa). Per un lungo periodo, oltre a questi autori sono stati pochissimi ad essersene occupati, mantenendo di fatto queste patologie al di fuori della trattazione psichiatrica fino al 1980, anno in cui furono inseriti nel DSM-III (rimasta immutata nel DSM-III-R) come sottocategoria dei disturbi dell'infanzia e della prima adolescenza. Solamente nel DSM-IV-TR questi disturbi assumono una caratterizzazione propria che permette un capitolo a parte tra i disturbi in Asse I. Finalmente nella 5° versione del DSM (APA, 2013) si ha la loro riunificazione all'interno di un'unica categoria diagnostica che si occupa del processo dell'alimentazione. Vengono così riunificati all'interno di un'unica classe sia i disturbi tipici dell'infanzia sia quelli ad insorgenza in età adolescenziale ed adulta, con l'ipotesi sullo sfondo che abbiano una base etiopatogenetica comune.

#### *Epidemiologia*

La prevalenza di tutti i disturbi alimentari nella popolazione (Treasure *et al.*, 2010) è stimata attorno al 5%, con un incremento pressoché costante dovuto sostanzialmente ai casi di BN e DCA-NAS, in particolare nella popolazione giovanile (Johnson, 2006). Il rischio *lifetime* di sviluppare AN nelle donne è stato stimato tra 0,3% e 1% (Hoek & van Hoeken, 2003; Preti *et al.*, 2009).

L'età d'esordio sempre più precoce (9-14 anni) e la gravità degli effetti sulla salute hanno portato l'OMS (OMS, 2005) ad includere i disturbi alimentari tra le principali malattie mentali di bambini ed adolescenti. Inoltre, studi sempre più numerosi riportano la diffusione dei DCA oltre i tradizionali confini socio-culturali occidentali, con sufficienti evidenze dello sviluppo di tali disturbi in paesi come Cina e Brasile (Chen & Jackson, 2008).

Particolarità di questi disturbi è l'elevato tasso di cross-over diagnostico (ovvero di passaggi tra AN e BN, e viceversa) nel corso del tempo. Tale dato appare

significativo perché sembra segnalare l'inefficacia della sola sintomatologia a differenziare tra diversi aspetti di questi disturbi, aspetti che si sta cercando di mettere maggiormente in risalto con strumenti in grado di indagare secondo vertici osservazionali differenti. Questo fa anche riflettere rispetto alla possibilità che ci siano meccanismi eziopatogenetici comuni sottostanti, specialmente sul versante neurobiologico. Studi sia clinici sia epidemiologici hanno dimostrato l'alta frequenza del crossover tra AN e BN (8-54%) e tra BN e AN (4-27%) (Bulik *et al.*, 1997), per non parlare del tasso che si ha all'interno dei sottotipi di AN. da AN-R a AN-BP dal 30 al 64% s seconda degli studi, da AN-BP a AN-R dal 17% al 44% (Eckert *et al.*, 1995; Strober *et al.*, 1997 ; Anderluh *et al.*, 2008; Fichter *et al.*, 2006).

Da un altro punto di vista è rilevante segnalare l'esperienza comune dei clinici che se ne occupano, secondo i quali pazienti accomunati da un comportamento alimentare simile presentano funzionamenti mentali molto diversi. Si può sostenere, infatti, che nei DCA la comorbidità sia la regola più che l'eccezione (Treasure *et al.*, 2010). Per questi motivi più di molti altri disturbi, AN e BN rimangono oggetto di controversie centrate sull'effettiva specificità dei criteri diagnostici (Hebebrand & Bulik, 2011; Noordenbos, 2011) e sulle loro connessioni con altri disturbi psichiatrici al cui spettro vengono di volta in volta assimilati: in particolare si discute dei rapporti intercorrenti tra anoressia nervosa e quelli dello spettro autistico e ADHD, disturbi dell'umore e disturbo ossessivo-compulsivo, e delle sovrapposizioni tra bulimia ed abuso di alcool e sostanze; più in generale si discute dei rapporti tra DCA e disturbi di personalità.

Esistono filoni di ricerca volti a cercare di individuare nuove configurazioni diagnostiche di tali disturbi per superare queste differenze. Ad esempio i lavori del gruppo di Westen (Westen & Hardned-Fischer, 2001; Thompson-Brenner & Westen, 2005; Thompson-Brenner *et al.*, 2008) che identificano attraverso l'utilizzo della SWAP-200 e SWAP-200A (Schedler Westen Assessment Procedure e la sua versione per l'adolescenza) la presenza di tre dimensioni che definiscono come *Alto funzionamento/Perfezionistico*, *Disregolato* ed *Evitante/Depresso*.

Parallelamente un altri gruppo di lavoro (Krug *et al.*, 2011) si è occupato di differenziare attraverso l'utilizzo del TCI-R (Temperament and Character Inventory-Revised; Cloninger, 1999). Anche in questo caso si tratta di ricercare delle dimensioni trasversalmente alla diagnosi DSM usando uno strumento che valuti gli aspetti temperamentali e caratteriali secondo il modello psicobiologico di Cloninger. Questo



modello molto noto ipotizza che ci siano quattro fattori temperamentali, essenzialmente legati alla dimensione biologico-genetica, denominati *Novelty seeking*, *Harm avoidance*, *Persistence* e *Reward dependence*, e di tre fattori caratteriali maggiormente legati all'evoluzione ambientale, denominati: *Self-directedness*, *Cooperativeness* e *Self-transcendence*. L'interconnessione di questi fattori tra di loro determina lo sviluppo della personalità umana sia normale sia patologica.

Usando questo strumento hanno individuato sei dimensioni che hanno definito *Self-focused*, *Inhibited*, *Average*, *Impulsive*, *Adaptive* e *Maladaptive*. Dimensioni che gli stessi autori ipotizzano servire per personalizzare il trattamento e migliorare l'efficacia delle cure di queste pazienti.

Un terzo gruppo di lavoro (Wildes *et al.*, 2011) si è occupato di valutare la presenza di differenti gruppi utilizzando la Latent Profile Analysis su strumenti come la Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I; First *et al.*, 2007) e la Eating Disorder Examination, 16th edition (EDE; Fairburn *et al.*, 2008) e la Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality, 2nd edition (SNAP-2, Clark *et al.*, in press) al fine di identificare la presenza di differenti categorie basate sulle caratteristiche sintomatologiche e personologiche. Dall'analisi sono emersi tre distinti gruppi definiti *undercontrolled*, *overcontrolled* e *low psychopathology*.

Un quarto gruppo di lavoro (Cumella *et al.*, 2000) utilizza la MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory; Hathaway & McKinley, 1983) che evidenzia un'omogeneità nella psicopatologia della personalità attraverso le diagnosi DSM di DCA. Emergono però alcune importanti differenze che suggeriscono come pazienti affette da AN possano riferire meno problemi in generale, mostrando al contempo meno alienazione sociale e difficoltà legate a sintomi ansiosi, meno preoccupazioni riguardo alla loro salute, meno espressioni di rabbia e meno propensione all'uso di sostanze. Mostrano però una maggiore introversione e timidezza, maggiori repressione, moralismo, rigidità e convenzionalità, un minore insight e una maggiore affidabilità e responsabilità per le loro azioni.

In un altro studio (Zuccarino *et al.*, 2012) è stata valutata la presenza di differenze nel funzionamento mentale nelle pazienti affette da DCA attraverso un sistema diagnostico di matrice psicodinamica (Diagnosi Psicodinamica Operazionalizzata, OPD Task Force, 2006, Zuglian *et al.*, 2011). Questo ha portato all'osservazione di tre

Profili Impliciti di Funzionamento mentale, definiti *Gravità Strutturale, Alto funzionamento e Iper-regolazione* e di quattro Configurazioni Esplicite di Malattia, definite a loro volta come *sofferenza soggettiva ed elevata gravità, Elevate risorse personali e bassa gravità, configurazione somatica e configurazione sociale*

Questi dati diagnostici ci mostrano come sia necessario poter implementare l'indagine anche attraverso un differente livello di osservazione, che permetta di poter formulare ipotesi sulle strutture cerebrali implicate nei processi alimentari e nei loro disturbi.

### *Decorso*

Caratteristica di questi disturbi è la loro difficile trattabilità, nonché la possibilità che possano svilupparsi complicanze gravi. Steinhausen (2002, 2009) mostra chiaramente come la metà delle pazienti guarisca, un terzo abbia delle ricadute e il 20% sviluppi una rapida cronicizzazione del disturbo. Afferma inoltre un dato di per sé inquietante riguardo l'AN, cioè che le pazienti che sopravvivono ai primi anni mostrano una linearità nella relazione tra *recovery* e tempo. Come a dire, la terapia non influenza questa fase di malattia e il miglior predittore di esito è la durata di malattia. Per quanto riguarda invece la BN questa relazione mostra un andamento simil-gaussiano, avendo una finestra temporale tra i 4 e i 10 anni in cui la terapia appare essenziale per raggiungere la guarigione di queste pazienti.

Nonostante questo ancora oggi è presente una accesa discussione riguardo a cosa si intenda per *recovery* nei DCA (Noordenbos, 2011) così come quale sia il tempo medio per raggiungerla. Studi effettuati in paesi e contesti differenti hanno mostrato diversi tempi per ottenere la guarigione. In uno studio naturalistico (Strober *et al.*, 1997) la guarigione fisica si otteneva in media dopo 57 mesi (4,6 anni), mentre la guarigione psicologica si otteneva dopo 79 mesi (6,7 anni). In un centro specializzato per la cura dei DCA (Couturier & Lock, 2006) erano necessari 11,3 mesi per recuperare il peso rispetto ad una media di 23,3 mesi per la guarigione psicologica.

### *Caratteristiche di personalità e atteggiamento implicito verso il cibo*

Nello studio dei disordini alimentari è importante comprendere se, e come, i tratti di

personalità e le credenze implicite verso il cibo influenzino lo svolgimento di compiti legati al cibo e come questa influenza si possa modificare interferendo con l'attività di alcune aree cerebrali. Ci sono delle caratteristiche personali, che in un continuum da sano a malato, predispongono, fino a caratterizzare, i disturbi del comportamento alimentare.

L'alterazione della percezione del proprio corpo è da sempre considerato il tratto saliente nei disturbi alimentari. La percezione, spesso, è quella di un corpo largo e grasso e può rimanere distorta anche quando la guarigione sembra essere già avvenuta. L'alterazione riguardo il proprio peso corporeo e in generale la credenza che questo sia centrale nella propria vita sono così rilevanti da costituire gli aspetti su cui si concentra principalmente la terapia cognitivo-comportamentale (Bowers, 2001). Le credenze disfunzionali si estendono anche al cibo, fino ad arrivare a creare categorie di cibi "buoni" e "cattivi", che non tengono in considerazione il valore nutrizionale degli alimenti. Tale dicotomia si riscontra inoltre sul valore dell'immagine corporea e sulle sue alterazioni. Uno studio (Cserjési et al., 2010), condotto su pazienti anoressiche e un gruppo di controllo, ha registrato la valutazione implicita ed esplicita di tre figure, una molto magra, una normale e una in sovrappeso. Nella valutazione implicita il soggetto doveva classificare delle parole come positive o negative, il target era sempre preceduto da una delle tre figure, che avevano il ruolo di *prime*. L'immagine normale avrebbe dovuto facilitare la classificazione della parole positive, le altre due avrebbero dovuto rendere più veloce la risposta ai target negativi. I risultati hanno mostrato che, sia a livello implicito che esplicito, le pazienti, rispetto al gruppo di controllo, hanno valutato molto negativamente quella in sovrappeso, più che giudicare positivamente la figura magra. Inoltre, questo studio, in cui sono stati utilizzati tre questionari espliciti (Eating Disorder Inventory, State-Trait Anxiety Inventory e Beck Depression Inventory), conferma come tratti depressivi ed ansiosi siano importanti comorbidità nei disturbi alimentari. La presenza di caratteristiche tipiche delle personalità ansiose si esprime frequentemente in pensieri e rituali ossessivo-compulsivi (Gabbard, 1995). L'autostima è un altro tratto rilevante nei disturbi del 'alimentazione e risulta essere fortemente dipendente dall'immagine che la persona malata ha del proprio corpo. Nelle persone con una dieta molto restrittiva, l'autostima implicita è alta, mentre quella esplicita è bassa (Hoffmeister et al., 2010). Questo andamento della stima di sé è tipico anche degli ex pazienti

depressi ed è indice di una sofferenza psicologica (Franck et al., 2008). Anche se anoressia e bulimia possono essere considerate semplice espressione di un insieme di comportamenti patologici nel modo di alimentarsi, le persone che ne soffrono hanno tratti ansiosi e depressivi, un problema nella gestione degli impulsi e della propria autostima, un'immagine del proprio corpo alterata e delle credenze distorte, implicite ed esplicite, sulla dieta. Questi aspetti, come riprenderemo in seguito, tendono a far pensare ad una comunanza di alcune aree cerebrali nell'eziologia di questi disturbi.

## Capitolo 2

### Modelli neuro-ormonali e neurobiologici

La ricerca in ambito neurobiologico, neuroendocrinologico e psicofarmacologico ha prodotto diversi dati, sia sperimentali sia clinici, sui fattori biologici sottesi al comportamento alimentare normale e patologico. In termini generali si può affermare che il comportamento alimentare tenda alla conservazione dell'equilibrio omeostatico di un organismo in un determinato contesto ambientale. In tale ottica il comportamento esibito da qualsiasi essere vivente può essere interpretato in prima istanza, alla luce di questa finalità omeostatica, tesa in pratica alla sopravvivenza in condizioni di benessere dell'individuo e alla conservazione della specie.

I sistemi neurali deputati alla complessa attività regolatoria del comportamento alimentare sono integrati a livelli ipotalamico mediale, in particolare dai nuclei paraventricolari (PVN) e dai nuclei ventromediali (VMN). Questi nuclei svolgono un'articolata funzione d'integrazione delle afferenze periferiche provenienti dall'apparato digerente, con prevalente mediazione neuroendocrina, ma anche da altre aree cerebrali, con prevalente neurotrasmissione monoaminergica e neuromodulazione peptidergica.

Una sintetica descrizione di questa complessa funzione d'integrazione vede il coinvolgimento di:

- segnali di fame, mediati prevalentemente da noradrenalina e neuropeptide Y;
- segnali di sazietà, mediati prevalentemente da serotonina e colecistochinina;
- segnali di piacere, mediati prevalentemente da dopamina ed oppioidi endogeni;
- segnali metabolici, mediati prevalentemente da insulina e peptina.

Il tono noradrenergico centrale svolge un'azione facilitante il comportamento d'assunzione di cibo. In particolare l'azione di farmaci alfa 2-agonisti, a livello del PVN induce iperfagia. I soggetti affetti da BN in fase sintomatica presentano segni di attivazione noradrenergica durante il pasto superiore a quella di soggetti normali. Un basso tono noradrenergico centrale sembra, invece, correlato all'iponutrizione nell'AN e scompare con la normalizzazione del peso corporeo.

Il neuropeptide Y (NPY) ed il peptide YY sono potenti stimolatori dell'appetito se iniettati per via intraventricolare in animali da esperimento, anche in animali già sazi. Il rilascio di NPY è antagonizzato dall'amfetamina mediante un meccanismo di stimolazione DA. Nella AN i livelli di NPY risultano elevati nelle anoressiche sottopeso in amenorrea e tendono a normalizzarsi tardivamente rispetto al recupero del peso corporeo con il ritorno del ciclo mestruale. Non sono stati rilevati livelli alterati di NPY nei soggetti affetti da BN.

Il peptide PYY non risulta perturbato nell'AN e nell'obesità mentre risulta fortemente elevato nei soggetti affetti da BN circa dopo un mese dalla sospensione dei comportamenti di craving alimentare. Questo fenomeno potrebbe costituire un "tratto" neurobiologico predisponente alla ricaduta.

Il rapporto tra serotonina (5HT) cerebrale e comportamento alimentare è sostanzialmente circolare. La sintesi di 5HT dipende dall'apporto alimentare di triptofano mentre il comportamento alimentare è sensibilmente influenzato dal tono serotoninergico centrale. Una ridotta disponibilità dietetica di triptofano può indurre un abbassamento dei livelli di serotonina cerebrale con effetti clinicamente rilevabili come abbassamento del tono dell'umore e ridotta risposta agli antidepressivi. A livello della barriera emato-encefalica il trasportatore non specifico di triptofano è utilizzato in senso competitivo anche da altri amminoacidi. Un pasto proteico non necessariamente migliora l'apporto di triptofano a livello cerebrale per quest'effetto competitivo esercitato da altri amminoacidi. L'ingestione di carboidrati induce un'increzione insulinica, che stimola la penetrazione di glucosio ed amminoacidi neutri nei tessuti periferici riducendo la competizione a livello del trasportatore e facilitando l'ingresso di triptofano nel SNC. In tal senso l'appetito specifico per i dolci presente in alcuni soggetti depressi, ma anche in obesi e bulimici, potrebbe essere interpretato come un inconsapevole comportamento con finalità di automedicazione.

Nell'AN è stato evidenziato un basso tono serotoninergico centrale, nei soggetti sottopeso, e livelli superiori alla norma dopo il recupero del peso ideale che tende a persistere nel tempo per almeno un anno. L'ipertono serotoninergico può essere considerato una caratteristica di "tratto" neurobiologico che può facilitare la ricaduta. Le variazioni del tono serotoninergico cerebrale, presenti nei soggetti con AN,

potrebbero correlarsi ad aspetti psicopatologici di tipo ossessivo-compulsivo, con tendenze all'anancasmo ed al perfezionismo.

Nella BN è stata evidenziata una correlazione inversa tra i livelli di 5HT e la frequenza di abbuffate. L'ipoattività serotoninergica potrebbe perciò svolgere un ruolo patogenetico sul fenomeno bulimico. Nell'obesità sono stati registrati bassi livelli liquorali di 5-HIAA, con una correlazione inversa tra tono serotoninergico e “*craving*” per i carboidrati.

Sebbene alcuni studi rendano più contraddittorie le deduzioni sul rapporto tra livelli di serotonina e comportamento alimentare, si potrebbe dire che i disturbi dell'alimentazione si collocano in un continuum di disfunzione serotoninergica. Livelli elevati di 5HT indurrebbero condotte anoressiche e comportamenti ossessivo-compulsivi, mentre bassi livelli di 5HT produrrebbero condotte impulsive, con perdita del controllo sul comportamento appetitivo, quindi abbuffate nei soggetti bulimici ed affetti da *binge eating disorder* e “*craving*” specifico per i dolci, considerazione generalizzabile anche ai soggetti obesi e/o depressi.

Il polipeptide colecistochinina (CCK) induce sazietà negli animali e nell'uomo. E' presente nelle cellule endocrine dell'apparato digerente, ma anche diffusamente nel SNC dell'uomo, incluso il PVN. Esiste una modulazione reciproca tra tono serotoninergico centrale e attività funzionale mediata dalla CCK. Il livello basale e post-prandiale di CCK nonché il senso di sazietà indotto, risultano sostanzialmente normali sia nella AN che nell'obesità. Nella BN in fase attiva la risposta alla CCK è diminuita. Un picco post-prandiale di CCK superiore ai livelli di normalità, è stato evidenziato nelle depressioni melanconiche che si associano spesso a inappetenza.

La dopamina svolge un ruolo fondamentale nei circuiti mesolimbici implicati nel controllo della funzione edonica. L'assunzione di cibo determina rilascio di DA nei siti cerebrali già descritti e coinvolti nel fenomeno di “*reward*”. La somministrazione di farmaci agonisti DA stimola il comportamento alimentare a bassi dosaggi, mentre lo riduce ad alti dosaggi. Il trattamento con neurolettici, antagonisti recettoriali DA, provoca iperfagia ed incremento ponderale. Una riduzione del numero di recettori D2, geneticamente determinata, si associa a ridotti effetti gratificanti mediati dal sistema DA e si associa a obesità, in presenza di cofattori ambientali. I soggetti con BN con alta frequenza di “*bingeing behavior*” mostrano ridotti livelli di DA cerebrale. Nella

AN è stata evidenziata una riduzione delle risposte neuroendocrine (GH, PRL) dopo stimolo DA che persiste, almeno in parte, anche dopo recupero del peso corporeo.

Gli oppioidi endogeni stimolano il comportamento alimentare, negli animali da esperimento, mentre gli antagonisti oppioidi, come il naloxone, tendono a diminuirlo. I soggetti affetti da AN sottopeso presentano livelli endorfinergici variabili e gli effetti di un trattamento con farmaci agonisti/antagonisti oppioidi induce effetti contrastanti. E' probabile che l'effetto degli oppioidi endogeni sia bifasico, con effetti stimolanti il comportamento alimentare a livelli medio-bassi, ed inibizione del comportamento alimentare a dosaggi elevati. I livelli endorfinergici tendono a normalizzarsi con il recupero del peso corporeo nei soggetti affetti da AN. Ciò induce ad ipotizzare un loro ruolo patogenetico nella perpetuazione del disturbo e nell'eventuale ricaduta, ma non un ruolo causale propriamente detto. Nella BN si sono registrati dati contrastanti nello studio del rapporto tra livelli endorfinici e comportamento alimentare. E' stata però evidenziata una correlazione inversa tra attività oppioide e disturbi depressivi dell'umore, nonché una correlazione diretta tra livelli endorfinici e frequenza delle abbuffate. Gli studi, a tutt'oggi, pur avendo rilevato variazioni del tono endorfinico cerebrale nei soggetti affetti da BN, non sono riusciti ad evidenziarne un ruolo patogenetico primario. Tali variazioni, infatti potrebbero conseguire alle variazioni del comportamento alimentare, piuttosto che causarlo. Ciò nonostante, i soggetti obesi mostrano livelli elevati d'endorfine che persistono anche dopo il dimagrimento. Si può ipotizzare perciò l'esistenza d'alterazioni predisponenti a carico del tono oppioide endogeno cerebrale, almeno per alcune sottopopolazioni di soggetti che tendono alla sovralimentazione patologica.

La vasopressina e l'ossitocina sono due polipeptidi ipotalamici con importanti effetti neuroendocrini e cognitivi. L'ossitocina, oltre a stimolare parto e lattazione, svolge un ruolo d'antagonista dell'ormone ACTH, anche in condizioni di stress cronico, il quale tende a ridurre il consolidamento dei ricordi e a limitare la rievocazione delle tracce mnesiche attraverso un'attività mediata da livelli plasmatici costantemente elevati di cortisolo che interagiscono riducendo probabilmente la Long Term Potentiation (LTP) nelle cellule CA3 ippocampali. La vasopressina svolge una funzione di controllo dell'osmolarità plasmatica a livello renale, e facilita inoltre il rilascio di ACTH nella reazione da stress, potenziando le capacità mnesiche. Nell'AN sono state evidenziate significative alterazioni dell'increzione di vasopressina, che non risponde più



regolarmente alle variazioni della natremia. L'increzione d'ossitocina è diminuita, in corso di AN con una relativa prevalenza della vasopressina. Alcuni autori hanno correlato queste variazioni ai disturbi del pensiero e delle funzioni cognitive proprie delle anoressiche sottopeso. La vasopressina è alterata tanto nei soggetti bulimici che nei soggetti in sovrappeso, senza comportamenti di vomito indotto.

Il CRF inibisce l'alimentazione nell'animale da esperimento. Nelle anoressiche sottopeso sono stati evidenziati elevati livelli liquorali di CRF ma anche elevati livelli di ACTH e cortisolo plasmatici. L'attività funzionale dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrenalica si normalizza, con il recupero del peso nella AN. L'increzione di CRF potrebbe svolgere un ruolo nel mantenimento e nella ricaduta in fase sintomatica della AN. I soggetti affetti da AN tornati normopeso che mantengono un'iperincrezione di CRF persistente presentano spesso sintomi di depressione. L'iperincrezione di CRF può precedere o promuovere sintomi anoressici in soggetti depressi.

È stato riscontrato come nei pazienti affetti da AN (Soriano-Guillen *et al.*, 2004) e con cachessia neoplastica (Shimizu *et al.*, 2003; Garcia *et al.*, 2005) i livelli plasmatici di grelina siano aumentati nonostante la riduzione dell'appetito (Himmerick *et al.*, 2010; Nakahara *et al.*, 2008).

La Grelina è un neuro-ormone che viene secreto da una popolazione di cellule neuroendocrine presenti nella mucosa dell'antro gastrico (Date *et al.*, 2000) che fanno parte del sistema endocrino diffuso nonché da alcune popolazioni cellulari presenti nell'ipofisi (Korbonits *et al.*, 2001). Le funzioni fisiologiche in cui esplica un ruolo importante riguardano la regolazione dell'appetito, del funzionamento cardiovascolare e gastrointestinale, la secrezione insulinica e il rilascio di GH (Kojima *et al.*, 1999). Elevati livelli di grelina possono aumentare i livelli di Prolattina, ACTH e GH nel plasma delle pazienti anoressiche.

La grelina si accumula all'interno degli assoni ipotalamo-neuroipofisari e nei loro rigonfiamenti (corpi di Herring). Durante peridi di fame (*starvation*) la stimolazione del Neuropeptide Y, espresso dai neuroni dei nuclei ipotalamici arcuato (ARC) e paraventricolare (PVN) stimola il rilascio di grelina dai siti di accumulo ipotalamici. Questa stessa via è coinvolta anche con la secrezione di vasopressina e ossitocina dai nuclei sopraottico e paraventricolare del lobo posteriore dell'ipotalamo. Sembra che la grelina sia trasportata in maniera analoga attraverso il tratto ipotalamo-

neuroipofisario. Potrebbe accadere che l'aumento nella scarica di grelina dal lobo posteriore dell'ipotalamo moduli il metabolismo energetico in pazienti affette da AN. (Rotondo *et al.*, 2011). Nello studio appena citato si osserva proprio come la grelina nei pazienti affetti da AN non sia depleta nell'adenoipofisi e sia aumentata nella neuroipofisi.

Spostandoci sul versante neurobiologico possiamo osservare la centralità di due aree cerebrali sullo sviluppo dei DCA, la corteccia insulare (Nunn *et al.*, 2008) e la corteccia prefrontale ed orbitofrontale (Brooks *et al.*, 2012).

La corteccia insulare risulta collegata con molte delle più importanti strutture della vita emotiva, dell'esperienza corporea e della comunicazione. Riceve afferenze dai lobi frontali, parietali e temporali, dalla corteccia somatosensitiva primaria, dal sistema limbico, quindi amigdala, ipotalamo, ippocampo, e dai nuclei della base, talamo, nucleo accumbens e corpo striato.

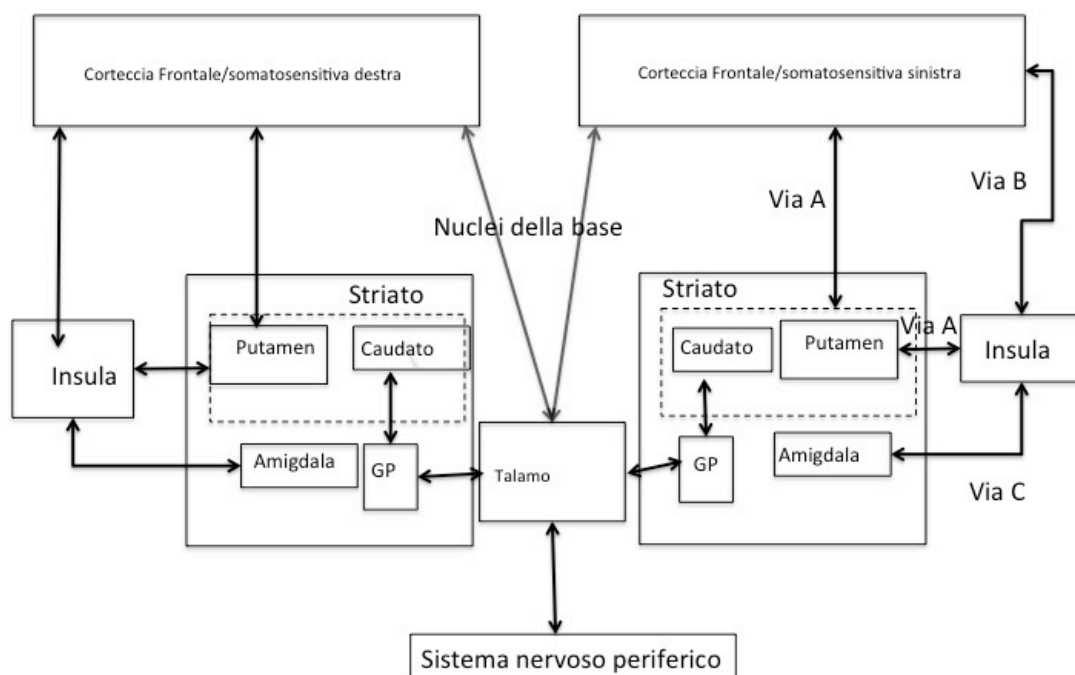


Fig. 1. Sezione schematica coronale bilaterale illustrante le funzioni della rete insulare che regola le vie corticali-sottocorticali. GP: Grigio Periacqueduttale. Modificato da Nunn *et al.*, 2008.

Le proiezioni efferenti a loro volta proiettano nelle stesse zone da cui arrivano quelle afferenti. La corteccia insulare svolge, all'interno di questo complesso network

comunicativo, un ruolo di relè, di gestione delle informazioni, di bilanciamento del funzionamento delle aree cerebrali coinvolte nell'adattamento al mondo esterno e di quelle che regolano l'omeostasi interna del corpo (Mesulam & Mufson, 1988). Sostanzialmente un server che permette di collegare milioni di informazioni tra di loro.

Di seguito vengono indicate le funzioni entro cui gioca un ruolo importante la corteccia insulare:

1. *Regolazione dell'appetito e della fame*

È stato osservato come la corteccia insulare sia attiva prima dei pasti quando è presente lo stimolo della fame e riduca la sua attivazione dopo i pasti, quando si presenta la sazietà (Shelley & Trimble, 2004). Risulta centrale, quindi, il suo ruolo nella gestione delle informazioni tra i lobi frontali (elaborazione delle informazioni e controllo degli impulsi) e l'ipotalamo (centro della fame e della sazietà). Gli studi di laboratorio con modelli animali (Petrovich, 2011) hanno evidenziato come area centrale nello sviluppo di DCA le alterazioni localizzate nell'ipotalamo laterale.

2. *Monitoraggio dello stato corporeo*

L'insula anteriore fornisce una base integrativa tra i lobi frontali, la corteccia somatosensitiva e i feedback viscerosensitivi, fornendo una possibile esperienza soggettiva di come sia il proprio corpo in un dato istante.

3. *Percezione e integrazione del disgusto*

Sembra che il disgusto sia una sensazione che ha origine e centro proprio nell'insula (Phillips *et al.*, 1997). Questo aspetto sembra teoricamente rilevante dell'AN proprio per la elevata percezione del disgusto che queste pazienti presentano.

4. *Ricezione, percezione e integrazione del gusto*

La corteccia insulare può essere considerata come l'ippocampo del gusto essendo proprio la zona deputata alla conservazione delle memorie gustative e degli effetti viscerali di tali gusti.

5. *Empatia*

Sembra che le risposte empatiche mostrino un aumento nell'attivazione nella corteccia insulare anteriore (Bird *et al.*, 2010).

#### 6. *Integrazione di pensieri e sentimenti*

La sua posizione di collegamento tra lobi frontali, amigdala e giro del cingolo ha fatto supporre che il suo funzionamento sia implicato anche nel processo di integrazione degli stati affettivi con quelli cognitivi.

Oltre a questi aspetti centrali nei DCA la corteccia insulare svolge un ruolo anche nei processi seguenti: *regolazione del sistema nervoso autonomo e regolazione dell'esperienza del dolore.*

A favore di questo modello, o almeno di un modello che utilizzi questi circuiti per spiegare lo sviluppo dei DCA, si trovano anche dati provenienti dalle scienze di base in cui vengono sviluppati dei modelli animali di risposta allo stimolo alimentare in situazioni condizionate. Nello studio di Petrovich (Petrovich, 2011) sono state analizzate le risposte dei ratti a diversi stimoli condizionati, sia nel senso di una iperalimentazione che di una ipoalimentazione. I ratti obesi se continuamente stimolati da stimoli alimentari si iperalimentano. Ratti denutriti sensibilizzati con stimoli dolorosi si ipoalimentano per una iperattivazione del sistema legato alla paura. I risultati portano a studiare più approfonditamente le aree ipotalamiche, che appaiono però in stretta correlazione con la corteccia insulare.

Le altre aree che sembrano essere centrali nell'insorgenza e nel mantenimento di questi disturbi competono alle aree prefrontali, più specificamente la corteccia prefrontale mediale e la corteccia orbitofrontale. Queste aree potrebbero controllare altre regioni sottocorticali, quali la corteccia insulare, il nucleo striato, amigdala, ipotalamo e cervelletto, a loro volta coinvolte nella regolazione dell'appetito (Brooks *et al.*, 2012, LaBar *et al.*, 2001; Killgore *et al.*, 2003; Frank *et al.*, 2010; Van der Laan *et al.*, 2011); inoltre, lesioni ventromediali della PFC provocano disturbi nel comportamento alimentare (Ward *et al.*, 2000; Trummer *et al.*, 2002). Studi fMRI condotti su persone con disturbi alimentari evidenziano a riposo un'ipofunzione cerebrale globale, in particolare nel lobo frontale, nella corteccia cingolata anteriore e a livello parietale. Durante la visione di immagini di cibi, invece, queste stesse persone presentano un'iperattivazione orbitofrontale (OFC) mediale e cingolata anteriore (Delvenne *et al.* 1999; Naruo *et al.*, 2001). Queste due aree, insieme,

supportano l'elaborazione di informazioni emotive e sono coinvolte nella patogenesi dei disturbi ossessivo-compulsivo e dell'umore (Saxena et al, 1998; Drevets, 2001); questi dati, uniti all'alta comorbidità tra questi disturbi e quelli alimentari, fanno pensare a una base comune dei tre quadri patologici, costituita dai circuiti noradrenergici che dalla corteccia prefrontale mediale, prefrontale dorsolaterale ed orbitofrontale proiettano all'amigdala e alla corteccia insulare. Nei pazienti affetti da Anoressia Nervosa si evidenzia una maggior attivazione della PFC dorso-laterale (DLPFC) rispetto ai soggetti sani (Brooks et al., 2012). Un'iperattivazione è presente anche nel verme cerebellare, coinvolto nel comportamento alimentare, e nella corteccia visiva, la cui attività, di fronte a stimoli alimentari, potrebbe essere modulata dalla DLPFC. Questo specifico pattern di attivazione, che comprende la DLPFC e la corteccia visiva, è presente soprattutto in pazienti con anoressia nervosa di tipo restrittivo; la modulazione delle aree visive, in termini di maggiori risorse attentive, potrebbe produrre distorsioni cognitive, che aiutano a sopprimere l'appetito. È stato dimostrato che la stimolazione artificiale della DLPFC riduce il desiderio di mangiare nelle persone che hanno un comportamento alimentare patologico, caratterizzato da abbuffate (Van den Eynde, 2010). Ulteriori dati mostrano come sia presente una modulazione dell'attività della PFC e della OFC in soggetti sani, durante l'esposizione a stimoli visivi, raffiguranti cibo o altri oggetti, in condizioni differenti di fame o sazietà; i risultati mostrano l'attivazione di aree differenti, in base al tipo di stimolo (cibo-non cibo) e della condizione del soggetto (fame-sazietà) (Fuhrer *et al.*, 2008). Nella condizione in cui il soggetto è affamato, si attivano la OFC laterale destra e la OFC sinistra, mentre nella condizione di sazietà, si attiva solo il giro temporale medio posteriore sinistro; durante l'esposizione a stimoli raffiguranti cibo si attivano la MPFC, l'insula destra e sinistra, il talamo ed il cervelletto; al contrario, durante l'esposizione a stimoli raffiguranti un oggetto qualunque, si attivano aree parietali e temporali. In un altro studio fMRI (Hollman et al., 2012) hanno esaminato il meccanismo cerebrale sottostante la regolazione conscia del desiderio verso il cibo. Gli autori hanno dimostrato come i soggetti fossero in grado di regolare il proprio desiderio di cibo grasso e goloso, usando una strategia di reinterpretazione cognitiva, che consisteva nel pensare alle possibili conseguenze a lungo termine, sociali o relative alla salute, legate all'eccessivo consumo di questi cibi. Questo processo di regolazione coinvolge l'attivazione di un pattern di regioni cerebrali, conosciuto per essere implicato nei processi di controllo cognitivo e suggerisce che, per potenziare il

controllo sul cibo gustoso-non salutare, sia cruciale un alto sforzo cognitivo. Gli autori, infatti, hanno rilevato una marcata attivazione della DLPFC, oltre che del giro frontale inferiore, dello striato, della OFC bilaterale e dell'insula, aree considerate la base neurale del controllo cognitivo. Questi risultati sono in accordo con studi condotti precedentemente, in cui, ad esempio, è stata trovata un'attivazione maggiore della DLPFC sinistra, quando soggetti a dieta, con alto autocontrollo, sceglievano cibo sano invece che cibo grasso, rispetto a soggetti con basso autocontrollo (Hare et al., 2009). Inoltre, lo stesso tipo di attivazione prefrontale è stata osservata, in altri studi, in cui venivano presentati cibi con differente contenuto calorico a partecipanti sani (Killgore et al., 2003). Appare importante, quindi, sottolineare come l'attivazione delle regioni prefrontali dipenda, in larga misura, dalle differenze individuali nei comportamenti messi in atto dalle persone, nei diversi ambiti legati al cibo: dalla disposizione, più o meno marcata, ad assumere cibo come ricompensa, dalla tendenza a mangiare per compensare sbalzi d'umore o disturbi emotivi, dallo stile più o meno restrittivo nell'alimentazione, fino alla capacità di esercitare o meno il proprio autocontrollo; tutti comportamenti che, se espressi in modo maladattivo, possono esporre i soggetti ad un'aumentata vulnerabilità verso i disturbi alimentari (Beaver et al., 2006; Blechert et al., 2013).

Altri interessanti risultati, in questo ambito, sono stati raggiunti in studi in cui gli autori hanno confrontato l'attività cerebrale della PFC di persone sane con quella di soggetti con disturbi alimentari diagnosticati, quali obesità, anoressia (AN), bulimia (BN) o Binge-Eating Disorder (BED) ed anche in studi che hanno indagato e poi confrontato l'attività neurale nei diversi disturbi alimentari. Ad esempio (Schienle et al., 2009), che ha preso in considerazione pazienti affette da bulimia nervosa, ha mostrato un aumento dell'attività dell'insula di fronte a immagini di cibi, che ovviamente avevano una forte valenza per i soggetti. Lo studio prevedeva il digiuno per 12 ore cui ha fatto seguito l'osservazione di immagini di cibi piacevoli utilizzato come task alla fMRI. Si è così evidenziata un'attivazione della corteccia cingolata anteriore, della OFC e dell'insula, quindi il tipico pattern di attivazione per la risposta di appetito. L'attività della OFC mediale, però, era superiore a quella dei controlli. Quest'area è parte del circuito della ricompensa e la sua attivazione è evidente anche in studi sull'assunzione di droghe e in generale sui comportamenti di craving. Dato questo in linea con la teoria dell'*addiction* in cui le abbuffate svolgerebbero un ruolo

assimilabile ad una sostanza stupefacente per cui sono attivi circuiti dopaminergici, che hanno come substrato la OFC, l'amigdala e il nucleo accumbens. In un altro studio su soggetti con disturbi alimentari è stata identificata un'attivazione eccessiva, rispetto ai controlli sani, della MPFC, come base neurale comune di pazienti AN e BN (Uher et al., 2004).

Un ulteriore dato riguarda la frequente comorbilità, come visto in precedenza, con tratti depressivi ed ansiosi, fino a manifestazioni cliniche conclamate. Questi dati trovano ulteriore supporto nella ricerca neuroscientifica, mostrando alcune basi cerebrali comuni proprio nei circuiti che interessano la mPFC e la OFC. Nel primo caso è stata ben documentata l'associazione tra mPFC e depressione (Hanlon *et al.*, 2013), in particolare, nei pazienti depressi vi è una minore attivazione di un circuito che comprende sia PFC sia OFC (Ritchey *et al.*, 2011). Inoltre danni alla OFC sono associati con problematiche inerenti l'impulsività (Berlin et al., 2004). Il lobo frontale, probabilmente, ha un ruolo anche nei complicati processi che riguardano l'immagine corporea; ad esempio, in un campione di pazienti bulimiche è stata registrata una minore attivazione del giro frontale medio (MFG), durante un compito di stima della grandezza di un corpo (Mohr et al., 2011).

L'insieme di questi risultati permette quindi di considerare la mPFC come una componente importante di un più esteso circuito neurale, che contribuisce alla patofisiologia dei disturbi alimentari (Kaye et al., 2011). Per questo motivo la MPFC e la DLPFC sono state utilizzate come aree da stimolare, sia con Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta (tDCS), che con Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) anche di tipo ripetitivo (rTMS), in studi sul comportamento alimentare. Inizialmente, questi studi hanno indagato i cambiamenti dei comportamenti alimentari nei soggetti sani, per accertare la correttezza delle basi neurali del comportamento e dell'atteggiamento verso il cibo e per verificare l'effettiva utilità dei metodi di stimolazione transcranica. Ad esempio (Uher et al., 2005) gli autori sono partiti dal presupposto che disfunzioni della PFC fossero implicate nell'eccessivo desiderio e nel consumo di droghe e di cibo e hanno, quindi, studiato gli effetti che la rTMS, applicata alla PFC, provocava sull'irresistibile desiderio di cibo. I risultati ottenuti hanno mostrato, che la stimolazione della PFC, diminuiva significativamente questo comportamento disfunzionale. Un risultato simile è poi stato ottenuto in altri due studi, in cui gli sperimentatori hanno studiato

come e se, il forte desiderio di cibo, insinuato nei soggetti da precedenti esposizioni a stimoli visivi di cibi golosi, potesse essere modulato dall'applicazione della tDCS sulla DLPFC; come ci si aspettava, i risultati di entrambi gli studi sperimentali, così come nel primo, hanno confermato una diminuzione significativa del desiderio di cibo in tutti i soggetti sani ed un miglioramento nell'abilità di resistenza al consumo inappropriato di cibo (Fregni et al., 2008; Goldman et al., 2011).

Due studi dimostrano come la rTMS applicata alla DLPFC, riduca i sintomi dell'AN e come diminuisca il desiderio eccessivo di cibo e le abbuffate nei pazienti BN (Van den Eynde et al., 2010; 2011). E' importante sottolineare il fatto che, fino ad oggi, molte osservazioni con rTMS hanno utilizzato come target di stimolazione principale la DLPFC; tuttavia, studi di neuroimmagine nei disturbi alimentari hanno mostrato che, oltre alla DLPFC, sono implicate altre aree prefrontali, quali la corteccia cingolata anteriore, ma soprattutto la mPFC. Queste aree risultano anormali nei soggetti patologici, sia per quanto riguarda la struttura, che il funzionamento (Muhlau et al., 2007; Shafer et al., 2010; Joos et al., 2011), suggerendone l'implicazione e designandole come miglior target da stimolare. Uno studio in particolare dimostra come la rTMS possa essere utilizzata per curare i disordini alimentari, se applicata sull'area corretta; Downar et al. (2012) hanno studiato una donna di 43 anni con una grave forma di BN refrattaria, durata 20 anni, in comorbidità con depressione, sottoposta a trattamento con rTMS sulla mPFC, la quale ha migliorato notevolmente la sintomatologia bulimica portando progressivamente alla scomparsa degli episodi di abbuffata. All'undicesima settimana a causa di un forte stress psicosociale, si sono ripresentati alcuni episodi di abbuffate; la paziente ha quindi acconsentito a sottoporsi ad un secondo ciclo di rTMS che ha portato ad una nuova remissione dei sintomi. Secondo gli autori, l'interpretazione più probabile di questo importante risultato, sarebbe che la stimolazione rTMS possa aver potenziato l'abilità della paziente di acquisire strategie per ridurre la propria impulsività, proprio perché la mPFC è alla base del controllo degli impulsi, dell'auto inibizione di comportamenti, azioni e reazioni emotive, ma di solito è ipoattiva e quindi disfunzionante nei pazienti BN, soprattutto durante l'esposizione a stimoli che rappresentano cibo.

Uno dei principali problemi però da considerare, in tutti questi studi, è l'utilizzo sistematico di misure esplicite e self-report, per valutare il comportamento e l'atteggiamento alimentare dei partecipanti. Per prima cosa le risposte dei soggetti, in



questo tipo di questionari, possono essere ampiamente condizionate dal desiderio di aderire a regole considerate socialmente corrette; questo bisogno di inibire risposte abituali o radicate, si presenta spesso in situazioni in cui le nostre tendenze consuete sono inappropriate ed è più facile da attuare nelle misure self-report, che possono quindi essere falsate e non cogliere in pieno il reale comportamento verso il cibo. In secondo luogo, è stato dimostrato, che le attitudini e le preferenze verso il cibo, sono una sorta di valutazione automatica, legata alle considerazioni implicite dei differenti tipi di cibo, che può variare nei gruppi con diversi tipi di dieta, restrittiva o meno, e che spesso può essere opposta al comportamento alimentare esplicito della vita di tutti i giorni (Roef e Jansen, 2002; Papiés et al., 2009; Sping e Bulik, 2014) e che quindi non possono essere colte dai soli questionari espliciti. A sostegno di questa ipotesi vi sono molti studi, che mostrano risultati opposti nelle valutazioni esplicite ed implicite verso il cibo, sia in soggetti sani che in soggetti con disturbi alimentari. Ad esempio in soggetti obesi, ad uno IAT test, hanno atteggiamenti impliciti più negativi verso cibi grassi, rispetto ai soggetti normopeso, in evidente contraddizione con i loro comportamenti e con le loro preferenze esplicite (Roefs e Jansen, 2002). In un secondo studio è stato inoltre dimostrato che pazienti obesi, nonostante preferissero cibi grassi e gustosi, nell'alimentazione quotidiana, in un compito di priming, erano orientati verso la scelta di cibi gustosi, ma magri e salutari, mostrando una forte tendenza implicita all'attenzione per la salute (Roefs et al., 2004). Ancora, in uno studio su soggetti sani che valutava, nello specifico, il consumo di dolci, è risultato che atteggiamenti impliciti ed espliciti sono entrambi rilevanti per determinare il comportamento legato al cibo, ma con un impatto differente; sembra, infatti, che la valutazione del cibo ad un livello implicito, sia controllata maggiormente dall'interazione di più fattori: le caratteristiche dei partecipanti, le caratteristiche degli stimoli e il contesto specifico (Hoffman et al., 2007). Per questo motivo è più corretto e più completo utilizzare anche un test che dia una misura fedele degli atteggiamenti impliciti dei soggetti, quindi misure che non siano direttamente influenzate dalle aspettative coscienti dei soggetti. A tal fine è stato scelto di utilizzare il test di associazione implicita (IAT, Greenwald et al., 1998), che descriveremo nel dettaglio in seguito (cfr. pagina 27 e seguenti).

Il nostro studio si pone quindi secondo questa prospettiva di ricerca, con l'obiettivo ultimo di poter sviluppare tecniche biologiche in grado di agire sulla corteccia prefrontale al fine di incrementare le possibilità di cura per le pazienti affette da disturbi del comportamento alimentare.

## Capitolo 3

Ruolo della corteccia prefrontale mediale (mPFC) nei processi di alimentazione e nei disturbi ad essa associati. Uno studio sperimentale

### Obiettivi

Lo scopo del presente studio è indagare il ruolo dell'area prefrontale mediale (mPFC) sinistra negli atteggiamenti impliciti verso il cibo. L'ipotesi è che la stimolazione dell'area specifica, con stimolazione magnetica transcranica (TMS), modifichi i tempi di reazione (TR) e l'accuratezza (ACC), nelle risposte dei partecipanti, in uno IAT (Implicit Association Test) costruito specificamente per valutare la categoria del cibo, insieme ad altre due categorie, quali fiori/insetti (categoria neutra) e sé/altro (categoria autostima), utilizzate come controlli.

L'obiettivo secondario è la possibilità di comprendere se si possono osservare dei collegamenti tra la componente implicita ed esplicita della rappresentazione del cibo e del suo controllo. Infatti nello studio sono state misurate anche alcune caratteristiche personali, che possono influenzare il risultato; ad ogni soggetto sono stati somministrati, prima della stimolazione, alcuni test espliciti, che valutavano nello specifico: comportamento alimentare, percezione della propria immagine corporea, disturbi dell'umore, impulsività, tutte variabili che possono essere influenzate dall'attività della mPFC e che sono in relazione con gli atteggiamenti impliciti ed espliciti indagati.

### Campione

È stato selezionato un campione randomizzato di 36 soggetti, efferenti dal dipartimento di psicologia dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca. La numerosità di 36 è stata calcolata utilizzando il sistema del quadrato latino che permette una randomizzazione completa delle varie prove così da gestire ogni soggetto con una sequenza di prove differenti tra loro.

I soggetti erano suddivisi in 21 femmine e 15 maschi, con un'età media è di 23.25 [range 19-27, ds 2.88]. La scolarità media è di 14.50 anni con deviazione standard di 1.75 (range 12-19). Tutti i partecipanti erano volontari a cui sono state spiegate in

modo esaustivo le modalità di conduzione dell'esperimento e hanno firmato il consenso informato. Tutti i partecipanti erano volontari, con visione normale o lenti correttive, destrimani, senza precedenti neurologici, quali, ad esempio, epilessia, traumi cranici, o disordini psichiatrici diagnosticati come depressione, disturbi alimentari, e senza altre controindicazioni specifiche alla somministrazione di TMS.

L'esperimento è stato condotto nel laboratorio di TMS dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca con l'approvazione del comitato etico della stessa università.

Preventivamente ad ogni seduta sperimentale sono stati somministrati i questionari espliciti volti a valutare la presenza di concomitanti alterazioni psichiatriche. Sono stati esclusi i soggetti affetti da disturbi del comportamento alimentare e da un episodio depressivo in atto.

Gli studenti, in cambio della loro partecipazione, hanno ricevuto 1.5 CFU.

## Strumenti

Implicit Association Test (IAT, Greenwald et al., 1998)

Lo IAT è un format procedurale che permette di costruire test specifici in grado di fornire dati inferenziali sulla forza delle associazioni implicite in un determinato soggetto.

A questa misura, denominata D, si giunge considerando i tempi di reazione delle risposte del soggetto, e l'accuratezza delle stesse, a cui è chiesto di classificare parole appartenenti a quattro categorie differenti utilizzando solo due possibili chiavi di risposta (due tasti di una tastiera). Il test essendo un format aperto può essere utilizzato per studiare differenti costrutti psicologici o sociologici ed è composto da sette blocchi cui corrispondono diverse istruzioni per la categorizzazione. I primi tre blocchi sono di pratica e non entrano nel calcolo del punteggio D. Nel primo il soggetto si allena a categorizzare con il tasto sinistro le parole appartenenti a una categoria di interesse e con il tasto destro quelle appartenenti all'altra categoria; le categorie variano a seconda del costrutto indagato e possono riguardare ad esempio il genere o l'etnia, o, come nel presente studio, i cibi. Nel secondo blocco vengono classificate le parole appartenenti alle altre due categorie dello IAT, in genere si tratta di sostantivi con valenza positiva e negativa. Nel terzo blocco, più difficile dei

precedenti, si presentano tutte le parole appartenenti alle quattro categorie del test che devono venire classificate mantenendo le stesse chiavi di risposta dei primi due blocchi, quindi una categoria di interesse e i sostantivi positivi vengono classificati con lo stesso tasto, l'altra categoria e i sostantivi negativi sono associati ad un altro tasto. Il terzo blocco è il blocco di *practice* congruente, ovvero in linea con l'ipotesi dell'associazione implicita. Nel quarto blocco, utilizzato per la misura dell'effetto D, il soggetto svolge lo stesso compito del terzo, ma, visto l'allenamento precedente, dovrebbe ormai aver sviluppato un'associazione tra le due categorie che condividono lo stesso tasto ed essere quindi facilitato nell'accuratezza e nei tempi di risposta. I blocchi seguenti, dal cinque al sette, sono blocchi incongruenti, dove si inverte, rispetto ai blocchi precedenti la valenza positiva o negativa di risposta ai blocchi, così si ha che nel blocco di pratica cinque si svolge lo stesso compito del blocco uno, ma con i tasti di risposta invertiti, nel sei e nel sette si ha lo stesso andamento dei blocchi tre e quattro, ma con una chiave di risposta appartenente alla categoria di interesse invertita. Con categoria di interesse si intende il gruppo di parole oggetto di studio, ad esempio il genere maschile e quello femminile, che viene associato con sostantivi positivi e negativi. L'inversione dei tasti di risposta richiede al soggetto di inibire un'associazione precedentemente appresa, prima di poter emettere la risposta, dovendo quindi applicare un compito cognitivo maggiore. Nei blocchi incongruenti, cioè il sesto e il settimo, la percentuale di risposte sbagliate è maggiore rispetto a quella dei blocchi congruenti.

Di seguito la formula per calcolare la misura dell'effetto di associazione implicita, la D di Greenwald (Greenwald, Nosek & Banaji, 2003)

$$D = ((X4 - X7) / (sd4 - sd7) + (X3 - X6) / (sd3 - sd6)) / 2$$

La misurazione dell'effetto D si ottiene quindi dividendo la differenza tra le medie dei blocchi quattro e sette per la differenza delle loro deviazioni standard; lo stesso calcolo viene applicato ai blocchi tre e sei, calcolando poi la media tra i due indici così ottenuti.

Questa misura rappresenta quindi la maggiore correlazione con le misurazioni implicito/esplicito, più questo valore è grande maggiore sarà la forza delle

associazioni implicite. In particolare, quella con le misure esplicite è nei risultati dei blocchi tre e sei; inoltre, la forza di associazione è maggiore includendo anche le risposte sbagliate. Le misure esplicite sono generalmente rilevate con questionari self-report; gli atteggiamenti impliciti colti dallo IAT, invece, possono essere definiti come azioni o giudizi che sono sotto il controllo di valutazioni attivate automaticamente (Greenwald et al., 1998).

Gli autori parlano di (Greenwald, Nosek e Banaji, 2003) parlano di “tracce di esperienze passate, non identificate introspektivamente, che mediano più o meno favorevolmente sensazioni, pensieri o azioni verso un argomento”. Le persone potrebbero voler nascondere alcune loro associazioni perché ritenute personalmente o socialmente poco accettabili; è stato dimostrato che i risultati dello IAT, grazie alla modalità con cui è costruito, non risentono di queste interferenze e sono realmente rappresentativi degli atteggiamenti automatici; questo rende lo IAT uno strumento adatto a studiare ogni tipo di associazione, in particolare gli atteggiamenti verso costrutti sensibili, come il sé, come ad esempio osservato da alcuni studi (Conner e Barret, 2005; Greenwald e Farnham, 2000) nei quali il costrutto di autostima implicita, risultato di processi auto-valutativi automatici (Dijksterhuis, 2004) generalmente misurato con lo IAT, correla solo debolmente con l'autostima esplicita misurata attraverso la Rosenberg Self-Esteem Scale (Rosenberg, 1965).

Lo IAT prevede la misurazione dei tempi di reazione e dell'accuratezza delle risposte di classificazione delle categorie di interesse, ad esempio fiori e insetti, che devono essere associate con attributi positivi e negativi. Per l'implementazione del presente IAT, come stimoli, si sono scelte sei parole per ogni categoria di interesse (quindi cibi gustosi e non gustosi, sé e altri, fiori e insetti), sei parole con valenza positiva e sei parole con valenza negativa (ad esempio amore e assassino). La selezione dei sostantivi e delle parole appartenenti alla categoria cibo è avvenuta tramite uno studio pilota condotto su 40 soggetti (20 femmine, 20 maschi; età media 27.2 anni,  $ds=5.3$ , range 19/41; scolarità media 15.8 anni,  $ds=2.4$ , range 13/24), che non hanno preso parte all'esperimento di TMS. I partecipanti hanno valutato, tramite una scala Likert a 6 punti dove 1 indicava per niente gustoso e 6 molto gustoso, la gustosità e la valenza, positiva o negativa, rispettivamente di 45 cibi e 44 sostantivi. Sono stati scelti i sei cibi giudicati come più gustosi (ad esempio cioccolato e pizza), i sei meno gustosi (ad esempio ravanella e soia), le sei parole giudicate più positivamente e le sei parole

considerate maggiormente negative. Per le parole appartenenti alla categoria sé/altro e a quella dei fiori e degli insetti sono stati inseriti stimoli utilizzati in studi IAT precedenti (Greenwald et al., 1998; Greenwald e Farnham, 2000). Tutte le parole non si differenziavano significativamente né in termini di frequenza d'uso (COLFIS database [http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index\\_eng.shtml](http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index_eng.shtml), Bertinetto et al., 2005) né nel numero di lettere ( $p > .05$ ).

### Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La TMS è una tecnica sicura e non invasiva, che consente di indurre, per tempi molto brevi, un'interferenza con l'attività elettrica cerebrale dell'area stimolata. Il dispositivo è formato da una bobina (*coil*) collegata a potenti condensatori elettrici, che, una volta avviati, inviano una forte corrente elettrica alla bobina, con conseguente generazione di un campo magnetico. Il *coil* viene posato sulla superficie del cranio in modo tale che il campo magnetico attraversi la cute e lo scalpo, senza che questi oppongano resistenza al campo magnetico, sfruttando il principio dell'induzione elettromagnetica.

L'utilizzo della TMS provoca modificazioni rilevabili sia direttamente, attraverso l'elettroencefalografia, che indirettamente, tramite modificazione comportamentali.

E' stata utilizzata un'apparecchiatura TMS del modello Eximia (Nexstim, Helsinki, Finland). Il *coil* a farfalla di 70mm di diametro, permette la generazione di correnti con direzione opposta in grado di sommarsi nel punto di incontro e di creare così un campo più concentrato. È stato scelto di usare una frequenza a doppio impulso focale (TMS twin) con un intervallo di 143 ms e un'intensità di 7 Hz (60% dell'intensità massima), al fine di generare un'interferenza sul compito comportamentale di una durata inferiore al minimo tempo di elaborazione cognitiva (300ms) ma sufficientemente lungo da operare un'adeguata interferenza con l'attivazione di quell'area.

## Questionari espliciti

### BDI-II

La Beck Depression Inventory-II è una misura self-report utilizzata per valutare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi (Beck *et al.*, 1998). Il BDI è comunemente utilizzato per classificare i partecipanti negli studi di ricerca (Beck *et al.*, 1996).

La versione utilizzata è composta da 21 item che valutano la gravità della sintomatologia depressiva. Ogni item è costituito da un gruppo di quattro affermazioni e il paziente deve selezionare quella che meglio lo descrive.

Analisi fattoriali eseguite sulla Beck Depression Inventory-II mostrano la presenza di due gruppi di fattori, quello *somatico-affettivo* che raccoglie manifestazioni depressive, quali perdita di interesse, modificazioni nel sonno, pianto e quello *cognitivo*, riguardante manifestazioni quali pessimismo, senso di colpa, autocritica (Dozois *et al.*, 1998). L'utilizzo della BDI-II è stato scelto al fine di escludere un quadro psichiatrico nel quale è coinvolta la dlPFC nella sua patogenesi e che può trarre beneficio dall'utilizzo della TMS ripetitiva (rTMS) per la sua cura (Mantovani, 2012).

### BIS-II

La Barratt Impulsiveness Scale (BIS; Barratt, 1994) è uno strumento self-report, composto da 30 item, costruito per misurare il costrutto di impulsività sia a livello comportamentale sia personologico (Stanford *et al.*, 2009). L'impulsività è stata definita come la "predisposizione a reagire in maniera rapida e non programmata a stimoli interni o esterni senza considerare le possibili conseguenze negative di queste reazioni (Moeller *et al.*, 2001). L'impulsività non è un costrutto unidimensionale; infatti, nella BIS-II, grazie ad una serie di analisi fattoriali, si sono identificate sei sottoscale di tale costrutto: *attenzione, impulsività motoria, autocontrollo, complessità cognitiva, perseveranza e instabilità cognitiva*. Questi sei fattori di secondo ordine saturano su tre fattori di primo ordine: *impulsività attentiva, impulsività motoria e impulsività da non pianificazione* (Stanford *et al.*, 2009). I trenta item della BIS identificano situazioni nelle quali le persone usualmente vengono a trovarsi nel corso della loro vita; chi compila il questionario deve scegliere l'alternativa di risposta (mai/raramente, talvolta, spesso, quasi sempre/sempre) che meglio lo rappresenta in



questi momenti. Il punteggio dell'impulsività attentiva è dato dalla somma dei punteggi ottenuti nelle sottoscale di attenzione e impulsività cognitiva. La somma dei punteggi nell'impulsività motoria e nella perseveranza identifica il punteggio della sottoscala impulsività motoria. L'impulsività da non pianificazione è misurata valutando le risposte agli item delle sottoscale autocontrollo e complessità cognitiva. La somma dei punteggi delle tre principali scale della BIS, impulsività attentiva, motoria e da non pianificazione, consente di ottenere un punteggio globale di impulsività chiamato "Bis Global Score".

Si è deciso di misurare l'impulsività perché è un costrutto rilevante sia a livello neurale che comportamentale per lo scopo dell'esperimento. Questo tratto, infatti, è controllato da un network che comprende strutture sottocorticali e, a livello corticale, la mPFC e la dlPFC (Sang Soo, 2013). Inoltre, l'impulsività è documentata come un fattore importante nei disturbi alimentari ed è risultata correlata anche con il comportamento alimentare in un campione non clinico; in particolare, nei soggetti sani sono rilevanti l'impulsività attentiva e motoria (Lyke e Spinella, 2003).

### Eating Disorder Inventory-3

L'Eating Disorder Inventory, EDI-3 (Garner, 2004). è uno dei questionari più utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca, è una scala che valuta differenti dimensioni presenti nei disturbi della condotta alimentare. Tali dimensioni sono: *impulso alla magrezza, bulimia, insoddisfazione per il corpo, bassa autostima, alienazione personale, insicurezza interpersonale, deficit enterocettivi, disregolazione emotiva, perfezionismo, ascetismo e paura della maturità*. Oltre a queste sono presenti scale di ordine superiore, quali: *rischio di disturbo alimentare, inadeguatezza, problemi interpersonali, problemi affettivi, ipercontrollo e disadattamento psicologico generale*. La parte iniziale della EDI-3 è composta da alcune domande riguardanti dati anagrafici e informazioni sulla storia del peso del soggetto. Queste domande consentono di sapere se chi compila la scala è normopeso, rispetta i propri standard ideali e se ha eventualmente sperimentato nell'arco della vita grandi cambiamenti di peso.

### Body Image Concern Inventory-Italian Version (I-BICI)

È uno strumento self-report utilizzato per misurare il dismorfismo corporeo (Luca *et al.*, 2011). È costituita da 19 item che misurano questo costrutto attraverso due sottoscale, *sintomi dismorfici* e *interferenza sintomatologica*.

### Symptoms CheckList-90-R (SCL-90; Derogatis, 1994).

Si tratta di un questionario autosomministrato in grado di valutare il livello di sofferenza psichica di una persona attraverso nove sottoscale e tre indici generali. Le nove sottoscale sono: *attivazione somatica*, *ossessività*, *ipersensibilità*, *sintomi depressivi*, *ansia generale*, *ostilità*, *sintomi fobici*, *paranoia* e *stati alterati psicotici*. Gli indici generali sono: *l'indice di gravità globale*, che indica l'intensità e la profondità attuale del disturbo, *il totale di sintomi positivi*, che rappresenta semplicemente l'intensità sintomatologica e *l'indice del distress da sintomi positivi*, il quale identifica il numero di sintomi riportati dal soggetto, indipendentemente dall'intensità del disagio ad essi associato.

Si è ritenuto opportuno utilizzare la SCL-90 per la valutazione di eventuali correlazioni dei tratti di personalità con gli indici IAT, in pratica, si è voluto verificare se la presenza di un certo tratto influenzi la risposta implicita allo IAT-cibo o allo IAT-autostima; il questionario è stato anche utilizzato per escludere la presenza di patologia depressiva nei soggetti, grazie all'apposita sottoscala.

### Procedura

Lo studio sperimentale ha avuto luogo nel laboratorio di TMS, al terzo piano dell'edificio U6, sede del dipartimento di psicologia, dell'Università di Milano-Bicocca. Ogni partecipante si è presentato, singolarmente e volontariamente, in laboratorio, nel giorno stabilito. Prima di essere sottoposto all'esperimento, ogni soggetto ha ricevuto una lista di parole, comprendente cibi, attributi, fiori/insetti e parole riguardanti sé e altro (cioè le parole stimolo dei tre differenti IAT), da categorizzare su una scala likert a 6 punti. La valutazione era la seguente: più il cibo era considerato gustoso, maggiore era il punteggio assegnatogli (ad esempio se la variabile PIZZA era considerata molto gustosa riceveva un punteggio pari a 6, se era

considerata mediamente gustosa riceveva un punteggio 3/4, se era considerata per niente gustosa riceveva punteggio 1).

Per i sostantivi positivi e negativi, invariati in tutte le sessioni IAT, la valutazione era finalizzata a stabilire quanto fossero positive o negative le parole presentate (ad esempio amore o morte).

Sullo stesso foglio erano presenti le categorie fiori/insetti e sé/altro, con possibilità di scelta dicotomica, per decidere a che categoria appartenesse lo stimolo (ad esempio, il soggetto doveva stabilire se l'item ROSA apparteneva alla categoria fiori o insetti e se l'item NOI apparteneva alla categoria sé o altro).

Le parole con valenza negativa/positiva e i cibi, erano sei per ogni categoria (6 cibi gustosi, 6 cibi non gustosi, 6 parole positive, 6 parole negative) e sono stati selezionati grazie ad uno studio pilota, condotto su 40 soggetti (20 maschi e 20 femmine; età media=28.87 anni, range 19-41, d.s.=5,63; scolarità media=15,8; d.s.=2,4), nel quale, erano valutate, tramite una scala Likert a 6 punti (dove 1 corrispondeva a non gustoso/negativo e 6 a gustoso/positivo), 45 cibi e 44 parole positive/negative. Sono quindi stati scelti per il nostro IAT i 6 cibi considerati in media più gustosi (ad esempio PIZZA, CIOCCOLATO), i 6 cibi considerati meno gustosi (ad es. RAVANELLO, SOIA) (appendice A, TAB. 1.A), le 6 parole attribuite più positive (ad es. AMORE, PACE) e le 6 parole più negative (ad es. ASSASSINO, CADAVERE) (appendice A, TAB. 2.A). Per selezionare le parole appartenenti alle categorie fiori/insetti (appendice A, TAB. 3.A) e sé/altro (appendice A, TAB. 4.A) (6 per ogni categoria), abbiamo, invece, utilizzato stimoli presenti in studi IAT precedenti (Greenwald et al., 1998; Greenwald and Farnham, 2000). Tutte le parole delle liste utilizzate non differivano, né in termini di frequenza d'uso (COLFIS database [http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index\\_eng.shtml](http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index_eng.shtml), Bertinetto *et al.*, 2005) né nel numero di lettere ( $p>0.5$ ). I 40 soggetti dello studio pilota non hanno partecipato all'esperimento.

Durante lo studio sperimentale, dopo aver valutato le parole sopracitate, ogni soggetto si accomodava su una poltrona, posta di fronte ad un computer, indossando una cuffia sul capo ed un paio di specifici occhiali, dotati di sensori, necessari per individuare la posizione del capo del partecipante durante la stimolazione TMS. Durante l'esperimento il soggetto indossava un paio di auricolari attraverso cui sentiva un

rumore di mascheramento che riproduce le variazioni di frequenza del “click” della TMS, per evitare che il suono ripetitivo della TMS potesse interferire con i tempi di risposta allo IAT.

Una volta individuato il sito specifico da stimolare, con il sistema NBS (Navigated Brain Stimulation), iniziava il compito. Sul monitor, tramite il software E-prime (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA), è stato presentato ciascuno IAT. Questo sistema mappa la posizione del *coil* rispetto alla testa del soggetto, che viene paragonata a un modello standard 3D di encefalo creato a partire da dati di MRI. Il sistema NBS per ottenere le misure del cranio del soggetto utilizza otto punti del cuoio capelluto e un set di punti del cranio digitalizzati (il punto preauricolare destro e sinistro, il nasion, situato sulla linea mediana alla radice del naso in corrispondenza della sutura tra le due ossa nasali e l'osso frontale e l'inion, un punto craniometrico che rappresenta la sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale) individuati tramite un'apposita penna a infrarossi. Il massimo errore accettabile di corrispondenza tra la testa del soggetto e quella standard era di 6mm. Inoltre, l'NBS è un sistema che consente il controllo costante della posizione e dell'orientamento del coil durante la stimolazione.

L'area di interesse sperimentale, la mPFC sinistra, aveva le seguenti coordinate MNI  $x = -1$ ,  $y = 26$ ,  $z = 60$ , selezionata sulla base di uno studio precedente (Downar *et al.*, 2012). Come area di controllo è stata scelta la corteccia parietale sinistra, IPA (coordinate MNI  $x = -34$ ,  $y = 74$ ,  $z = 50$ ), scelta in quanto pur trovandosi sull'emisfero sinistro è sufficientemente lontana dalle aree frontali e temporali che possono essere coinvolte nell'esecuzione dello IAT. Inoltre è stato osservato che quest'area non abbia interferenza rispetto ai compiti di controllo sul cibo oggetto del presente studio.

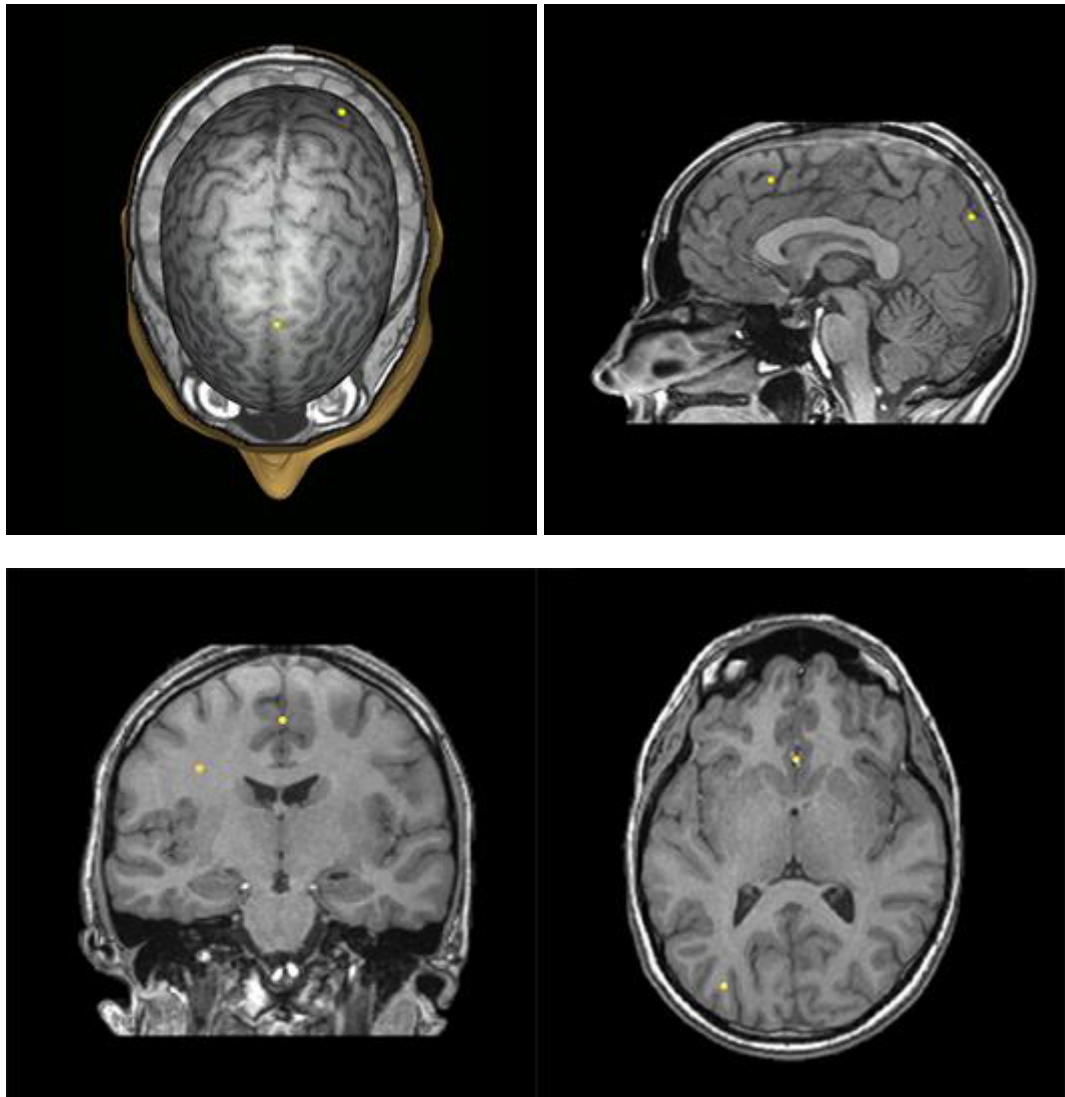


Fig. 2. Siti di stimolazione della TMS.

Per questo esperimento sono stati costruiti tre test di associazione implicita, composti ognuno da 7 blocchi, diversi per ordine di presentazione degli stimoli. Ogni IAT misurava rispettivamente l'atteggiamento implicito verso: (a) cibi gustosi ad alto contenuto di grassi versus cibi poco gustosi a basso contenuto di grassi (IAT-cibo), (b) concetti del sé e dell'altro (inteso come altro diverso da sé) (IAT-stima) e (c) fiori e insetti (IAT-neutro). Gli ultimi due IAT sono stati utilizzati come controlli, per verificare se quanto osservato dipendesse dall'associazione implicita del cibo e non fosse dovuto ad un fenomeno legato alla stima di sé, o conseguenza del meccanismo cognitivo di base dello IAT. In generale lo IAT è basato sulla misurazione dei tempi di reazione e dell'accuratezza, nella classificazione di opposte categorie di interesse, ad esempio cibi gustosi e non gustosi, presentati in ordine random, in modo alternato

alle parole positive o negative. Per ogni stimolo, i partecipanti, dovevano premere i tasti Z (tasto sinistro) o X (tasto destro) della tastiera, utilizzando unicamente la mano sinistra, per evitare qualunque possibile interazione della stimolazione con la risposta motoria (Cattaneo *et al.*, 2011). Lo sperimentatore chiedeva sempre al soggetto di rispondere il più velocemente e il più accuratamente possibile, in modo congruo alle impostazioni dello IAT. Ad esempio, nel blocco 1 dello IAT-cibo, veniva chiesto al soggetto di classificare i cibi, apparsi sul monitor uno alla volta, come gustosi o non gustosi premendo rispettivamente i tasti Z o X. Nel blocco 2 erano le parole a dover essere categorizzate come positive (tasto Z) o come negative (tasto X), mentre nei blocchi 3 e 4, blocchi con compiti congruenti, i cibi e le parole positive/negative erano presentati insieme; quindi il soggetto doveva premere il tasto sinistro Z, sia per i cibi gustosi che per le parole positive e il tasto destro X, sia per i cibi non gustosi, che per le parole negative. Nel blocco 5 i tasti di risposta per la classificazione dei cibi erano invertiti, infatti i soggetti dovevano premere il tasto Z per i cibi non gustosi e il tasto X per i cibi gustosi, mentre non venivano classificate le parole positive/negative invertite. Nei blocchi 6 e 7, blocchi incongruenti, il soggetto doveva premere il tasto Z per i cibi non gustosi e per le parole positive e il tasto X per i cibi gustosi e le parole positive, presentati sullo schermo in ordine casuale. Tra un blocco e l'altro, sullo schermo apparivano le istruzioni da seguire per affrontare il blocco successivo, in modo da preparare il soggetto al compito successivo.

Lo stesso schema è stato seguito per lo IAT fiori/insetti con parole positive/negative e per gli IAT sé/altro con parole positive/negative, in questi casi, la condizione congruente era quella in cui fiori e sé venivano classificati utilizzando lo stesso tasto delle parole positive, mentre insetti e altro venivano classificati usando lo stesso tasto delle parole negative. La condizione incongruente, invece, era quella in cui il sé e i fiori erano indicati con lo stesso tasto usato per le parole negative. Per fare in modo che i compiti fossero presentati in ordine casuale e fossero assolutamente bilanciati, metà dei partecipanti hanno ricevuto gli stimoli prima nella condizione incongruente; quindi i blocchi 1, 3 e 4 sono stati invertiti rispettivamente con i blocchi 5, 6 e 7, sia nello IAT-cibo, sia nello IAT-neutro, che in quello del sé (autostima). Inoltre, per avere le condizioni di controllo, ogni IAT è stato ripetuto tre volte, in tre condizioni diverse: durante TMS mPFC sinistra, durante TMS parietale (IPA) sinistra, e senza stimolazione TMS (baseline). Ogni soggetto ha quindi affrontato in tutto 9 IAT

differenti. La stimolazione con TMS, negli IAT con stimolazione su MPFC e PA avveniva solo nei blocchi 3, 4, 6 e 7. Di seguito l'elenco delle prove, che sono state presentate randomizzate ad ogni soggetto, in modo da avere ordini differenti per tutti i soggetti.

1. IAT cibo senza TMS
2. IAT autostima TMS PFC
3. IAT neutro PA
4. IAT cibo PFC
5. IAT autostima senza TMS
6. IAT cibo PA
7. IAT neutro senza TMS
8. IAT autostima PA
9. IAT neutro senza TMS

Quando il soggetto rispondeva correttamente, sullo schermo appariva la parola successiva, mentre quando sbagliava, appariva la parola "errore", seguita immediatamente dalla parola successiva da categorizzare. In questo modo, il software ha calcolato gli errori (ACC-Indice di accuratezza) e i tempi di reazione (TR), per ogni singolo item.

Terminato il nono e ultimo IAT i soggetti dovevano compilare alcuni questionari espliciti, per stabilire la presenza o l'assenza di diversi fattori di rilevanza clinica.

## Capitolo 4

### Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati con il software per le analisi statistiche SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### Campione

In base all'accuratezza delle risposte IAT e ai questionari espliciti sono stati esclusi dal campione 5 soggetti, riducendo il campione complessivo a 31 soggetti.

### Rating parole IAT

I soggetti dello studio pilota hanno valutato una lista di quarantacinque cibi e quarantaquattro sostantivi tramite una scala Likert a sei punti; in base alla media statistica di gustosità e valenza, sono stati selezionati i dodici cibi e i dodici sostantivi utilizzati nello studio principale. Utilizzando il t test per campioni indipendenti, si è verificato che le categorie opposte di parole selezionate (cibi gustosi/non gustosi e parole positive/negative) non differissero per lunghezza e frequenza d'uso (COLFIS [http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index\\_eng.shtml](http://www.istc.cnr.it/material/database/colfis/index_eng.shtml), Bertinetto et al., 2005). Per verificare che le parole cibo e attributo fossero state valutate in modo significativamente differente dai soggetti dello studio pilota, è stato usato un t test per campioni appaiati.

Un secondo t test per campioni appaiati, è stato utilizzato per verificare che le valutazioni delle categorie opposte di parole (cibi e sostantivi), effettuate dai trentasei soggetti sperimentali su una scala Likert a sei punti, fossero sempre significativamente differenti. Per ogni soggetto è stata calcolata la differenza tra la media dei punteggi dati ai cibi gustosi e a quelli non gustosi; la media delle trentasei differenze ( $M=2.75$ ) è stata utilizzata come cut off per dividere il campione in due gruppi, uno più estremo (Extreme Food Evaluators, EF) nei giudizi e uno meno estremo (Not Extreme Foods Evaluators, NEF). Il primo gruppo è rappresentato dai soggetti nei quali, ad esempio, tofu e tiramisù appaiono decisamente diversi come gustosità, mentre il secondo gruppo è rappresentato da quei soggetti nei quali questi due alimenti siano molto simili come gustosità.



## IAT

Le analisi sono state condotte solo sui soggetti che non avessero un'accuratezza inferiore a tre deviazioni standard, in almeno tre dei nove IAT presentati. L'indice di accuratezza delle risposte (ACC) viene direttamente calcolato dal software E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Tutte le risposte con tempi di reazione  $< 400$  ms o  $> 10000$  ms sono state eliminate; invece, se la risposta era sbagliata, le veniva attribuito un tempo di reazione uguale alla media dei tempi di quel blocco, più 600 ms (Greenwald *et al.*, 2003). È stata utilizzata un'ANOVA a misure ripetute per verificare l'effetto della TMS sui tre diversi IAT. Nel modello è stato inserito, come variabile dipendente, l'indice D; come fattori entro il gruppo (*within*) i tre IAT (cibo, autostima e fiori) e le tre condizioni TMS (MPFC, PA e no TMS); infine come fattore tra i gruppi (*between*) l'appartenenza al gruppo EF o NEF. Sono stati poi eseguiti dei confronti post-hoc (correzione di Bonferroni).

In base a studi precedenti (Cattaneo *et al.*, 2011; Crescentini *et al.*, 2014.), che hanno utilizzato paradigmi con condizioni congruenti e incongruenti, si è ipotizzato che la modulazione di D potesse dipendere da un effetto selettivo della TMS sull'accuratezza e i tempi di reazione. Per testare statisticamente questa ipotesi è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute, dove ACC e RT dello IAT-cibo del gruppo NEF (solo lo IAT-cibo e il gruppo NEF hanno mostrato effetti significativi nell'ANOVA fattoriale) costituivano la variabile dipendente e le condizioni blocco congruente/incongruente e TMS, invece, costituivano le variabili indipendenti. Anche in questo caso sono stati eseguiti i post-hoc di Bonferroni.

## BDI-II

Per ogni soggetto, sono stati sommati i punteggi attribuiti a ciascuno dei 21 item della scala; si è poi controllata la presenza di partecipanti con un punteggio superiore o uguale a 27, che indica la presenza di una depressione di grado moderato. Successivamente sono stati sommati i punteggi totali di ogni soggetto e si è calcolata la media del campione. Per controllare la possibilità che al variare del grado di depressione variasse anche lo IAT, in termini di tempi di reazione o di forza di associazione tra le categorie del test, si sono eseguite delle correlazioni di Pearson. La

variabile rappresentata dal punteggio totale ottenuto al BDI-II da ciascun soggetto è stata correlata con: i tempi di reazione del campione negli IAT congruenti, i tempi di reazione del campione negli IAT incongruenti e una variabile rappresentativa di tutti i punteggi D del campione. Le correlazioni sono state eseguite con gli IAT-cibo e gli IAT-autostima, nelle condizioni di TMS-mPFC e senza TMS; lo IAT-fiori e la TMS-IPA non sono stati utilizzati, perché rappresentavano semplicemente le condizioni di controllo. Dato che queste correlazioni non hanno mostrato effetti significativi in grado di rilevare una relazione tra i punteggi al BDI-II e lo svolgimento del test, le stesse analisi sono state ripetute, invece che sul campione intero, sul campione diviso in soggetti EF e NEF.

## BIS-II

Per ogni soggetto sono stati sommati i punteggi ottenuti nelle sottoscale *attenzione e impulsività cognitiva*, che formano la scala *impulsività attentiva*, i punteggi delle sottoscale *impulsività motoria e perseveranza*, che convergono sulla scala *impulsività motoria*; infine, per ottenere *l'impulsività da non pianificazione* si sono sommati i punteggi delle scale *autocontrollo e complessità cognitiva*. La somma dei punteggi ottenuti alle tre scale principali rappresenta il *BIS Global Score*, un punteggio indicativo del grado complessivo di impulsività di una persona.

Per verificare la necessità di eseguire le analisi separatamente sui soggetti EF e NEF, tramite un'ANOVA, dove il fattore fisso è gruppo e la variabile dipendente è il BIS Global Score, si è controllata la possibile differenza di impulsività nei due gruppi. L'ANOVA non è risultata significativa. Per verificare se variazioni nel grado di impulsività personale avessero influito sullo svolgimento dello IAT, sono state eseguite le correlazioni di Pearson. Tutti i punteggi dei 31 soggetti ottenuti alle scale e sottoscale della BIS, compreso il Bis Global Score, sono stati inseriti nell'analisi come variabili indipendenti. Come variabili dipendenti sono state utilizzate: i tempi di reazione negli IAT congruenti cibo e autostima, divisi anche per tipologia di stimolazione (TMS-mPFC e no TMS), i tempi di reazione negli IAT incongruenti, sempre di ogni categoria e per ogni tipologia di stimolazione e il D, come prima, per tutte le combinazioni possibili di IAT e stimolazione. Anche in questo caso non sono stati utilizzati lo IAT-fiori e la condizione TMS-IPA, perché nel disegno sperimentale

rappresentavano solo le condizioni di controllo.

### EDI-3

Seguendo le indicazioni per lo scoring dell'EDI-3, si sono sommati i punteggi dei vari item al fine di ottenere i punteggi delle dieci sottoscale e delle sei scale di ordine superiore, che compongono lo strumento. Si è controllata la presenza di soggetti sperimentali con un punteggio all'EDI sopra il novantacinquesimo percentile, perché questa è considerata una soglia clinica sopra la quale si può parlare di disturbo alimentare. Per controllare che il rischio di sviluppare disturbi alimentari in un soggetto possa influenzare lo svolgimento dello IAT, sono state eseguite delle correlazioni di Pearson, analoghe a quelle calcolate per la BIS. In questo caso, la variabile dipendente è rappresentata da tutte le scale e sottoscale dell'EDI.

### I-BICI

Sono stati utilizzati sia i punteggi ottenuti nelle due sottoscale, *sintomi dismorfici e interferenza sintomatologica*, sia il punteggio globale. Come per l'EDI, è plausibile che i soggetti con un'alterazione nella propria immagine corporea possano avere un comportamento di risposta a uno IAT, centrato sul cibo e sul sé, dipendente da questa loro caratteristica. Per questo motivo è stata condotta una correlazione di Pearson, con variabili indipendenti il punteggio globale del BICI e delle due sottoscale ottenuto da ciascun soggetto, variabili dipendenti i TR e il D di tutte le tipologie di IAT (cibo e autostima), escluso lo IAT di controllo fiori, presentate nelle condizioni di stimolazione mPFC e senza TMS, esclusa la condizione di controllo TMS-IPA.

### SCL-90

Seguendo le indicazioni per lo scoring della SCI-90, si sono ottenuti i punteggi alle nove sottoscale e ai tre indici generali che compongono lo strumento. Per calcolare la media del campione alla SCL-90 è stato usato l'*indice di gravità globale (Global Severity index, GSI)*, che corrisponde alla media dei punteggi dati a ogni singolo item. Anche in questo caso, si è voluto verificare se punteggi alti nei tratti misurati dalla SCL potessero corrispondere a un certo modo di rispondere allo IAT. Per questo

motivo si è costruito un modello di correlazioni, sul campione intero, analogo a quello presentato per gli altri questionari. Sulla base dei risultati, si è ritenuto opportuno eseguire una correlazione di Pearson tra le sottoscale del questionario che hanno mostrato correlazioni significative: “depressione”, “ostilità” e “ideazione paranoidea”. Queste sottoscale rappresentano patologie psichiche diverse tra loro: infatti, nei campioni clinici non correlano. In questo studio il campione è sano, quindi, è possibile che le tre scale rappresentino un fattore comune e perciò correlino.

## Capitolo 5

### Risultati

#### Rating parole IAT

Nella tabella di seguito sono indicati i cibi che abbiamo selezionato in base allo studio pilota.

Cibi più gustosi	Media	Cibi meno gustosi	Media
Pizza	5.63	Orzo	2.75
Lasagne	5.44	Merluzzo	2.60
Tiramisù	5.23	Sedano	2.55
Cioccolato	5.13	Soia	2.48
Gelato	5.03	Ravanello	2.35
Patatine	5.00	Tofu	1.83
Totale	5.24 (ds. = .25)		2.43 (ds = .32)

Tabella 1. Selezione dei cibi dallo studio pilota. ds: deviazione standard.

La tabella di seguito indica invece i dodici sostantivi selezionati in base allo studio pilota, come più e meno positivi.

Termini positivi	Media	Termini negativi	Media
Amore	5.68	Assassino	1.28
Gioia	5.63	Cadavere	1.28
Amico	5.50	Tortura	1.23
Bacio	5.48	Morte	1.23
Abbraccio	5.43	Agonia	1.18
Pace	5.40	Omicidio	1.10
Totale	5.52 (ds. = .11)		1.21 (ds = .07)

Tabella 2. Selezione dei sostantivi dallo studio pilota. ds: deviazione standard.

Il t test per campioni appaiati mostra una differenza significativa tra la valutazione della categoria cibi gustosi e cibi non gustosi [ $t(5) = -32.471, p < .001$ ] e la valutazione dei sostantivi positivi e negativi [ $t(5) = 174.078, p < .001$ ].

Il secondo t test per campioni appaiati ha mostrato che non è presente una differenza significativa, in termini di frequenza d'uso e lunghezza, tra nessuna delle categorie opposte di parole utilizzate nello IAT. Per la frequenza d'uso i risultati sono: cibo [ $t(5) = .428, p = .391$ ] e sostantivi [ $t(5) = .938, p = .213$ ]. Invece, per la lunghezza i risultati sono: cibo [ $t(5) = 1.419, p = .215$ ] e sostantivi [ $t(5) = -.494, p = .195$ ].

Il t test per campioni appaiati mostra che i trentasei soggetti dell'esperimento hanno valutato in modo significativamente differente le categorie opposte di cibi [ $t(35) = 15.739, p < .001$ ] e di sostantivi [ $t(35) = 42.345, p < .001$ ], selezionati nello studio pilota. La gustosità media dei cibi gustosi è 5.06,  $ds = .75$ , quella dei cibi non gustosi è 2.30,  $ds = .69$ ; la media delle valutazioni positive dei sostantivi è 5.57,  $ds = .44$ , quella dei sostantivi negativi è 1.18,  $ds = .26$ .

Il punteggio medio della differenza tra la valutazione delle parole positive e quelle negative è 4.39,  $ds = .62$ , dato, questo, che conferma la classificazione estrema, sia delle parole positive, che di quelle negative. Il punteggio medio, della differenza tra cibi gustosi e non gustosi, invece, è 2.75,  $ds = 1.05$ , dimostrando una classificazione del cibo molto più varia e non così estrema, legata ai gusti personali e alle preferenze soggettive.

Per questo motivo e quindi per prendere in considerazione una possibile relazione tra le differenze individuali nelle preferenze esplicite verso il cibo e la prestazione nello IAT, si è utilizzata la media come metodo per dividere i partecipanti in due gruppi. Ci sono così 17 partecipanti (Extreme Food Evaluators, EF), che si collocano sopra la media della differenza tra la valutazione dei cibi gustosi e quelli non gustosi ( $M = 2.75$ ) e 19 (Not Extreme Food Evaluators, NEF), che si collocano al di sotto. La divisione è supportata dal risultato del t-test per campioni indipendenti, che ha confermato come il gruppo EF e il gruppo NEF, abbiano classificato in modo significativamente differente i cibi gustosi [ $t(34) = 4.68, p < .001$ ] e i cibi non gustosi [ $t(34) = -4.15, p < .001$ ]. Il gruppo EF è composto da 10 femmine e 7 maschi; la media della differenza tra le valutazioni delle due categorie di cibi è 3.67,  $ds = .56$ . Il gruppo NEF è composto da 11 femmine e 8 maschi; la differenza media tra le valutazioni dei cibi gustosi e

quelli non gustosi è 1.93, ds=.60.

## IAT

Le analisi sull'effetto IAT sono state condotte utilizzando il punteggio D come indice della forza delle associazioni implicite negli individui. Ogni IAT, in ogni condizione, ha permesso di ottenere un valore medio del punteggio D.

Il punteggio D si calcola, come precedente riportato, nel seguente modo:

$$D = ((\mu_4 - \mu_7) / (\sigma_4 - \sigma_7) + (\mu_3 - \mu_6) / (\sigma_3 - \sigma_6)) / 2$$

Di seguito riporto la tabella che schematizza i punteggi medi di D nelle varie condizioni sperimentali.

D	TMS-mPFC	TMS-IPA	No-TMS
IAT-Cibo	.99 (ds=.44 [.03-1.93])	.86 (ds=.52 [-.56-1.69])	.87(ds=.41 [.03-1.73])
IAT-Stima	-.60(ds=.50 [-.79-1.28])	.56(ds=.49 [-.65-1.34])	.58(ds=.41 [-.48-1.53])
IAT-Fiori e Insetti	.61(ds=.42 [-.41-1.60])	.52(ds=.47 [-.79-1.41])	.61(ds=.46 [-.69-1.41])

Il valore medio del punteggio D è quindi 0.69.

Tabella 3. Punteggi medi della D per ogni condizione sperimentale. D: punteggio D di Greenwald, ds: deviazione standard, []: range di valori.

Si sono esclusi quattro soggetti su trentasei (3 maschi e 1 femmina), perché la loro accuratezza (ACC) è risultata inferiore a 3 ds, rispetto alla media (M=.91, ds=.04, range .86-.98), in almeno tre dei nove IAT totali. Anche il soggetto 17, una donna, è stato escluso dalle analisi, perché nei questionari ha mostrato un punteggio all'EDI-3 superiore al novantacinquesimo percentile, mostrando la probabile presenza di un disturbo del comportamento alimentare. Le analisi, quindi, sono state condotte su 31 soggetti, di cui 12 maschi e 19 femmine. Con l'esclusione dei cinque soggetti, i gruppi Extreme Food Evaluators (EF, 16 soggetti) e Not Extreme Food Evaluators (NEF, 15 soggetti) risultano composti rispettivamente da 6 maschi e 10 femmine e 6 maschi e 9 femmine.

Le analisi sull'effetto IAT sono state condotte utilizzando il punteggio D come indice

della forza delle associazioni automatiche negli individui.

L'ANOVA a misure ripetute condotta per valutare l'effetto della TMS sui tre diversi IAT, nei due gruppi EF e NEF, mostra un effetto significativo della variabile dipendente D [ $F(2,58) = 14.12, p < .001$ ] e un'interazione significativa tra IAT, TMS e gruppo [ $F(4,116) = 2.62, p = .038$ ]. Gli altri effetti di interazione non risultano significativi ( $p > .05$ ).

I *post-hoc* effettuati con la correzione di Bonferroni dimostrano che l'effetto principale di IAT è dovuto a punteggi più alti nel D dello IAT-cibo rispetto agli IAT-autostima ( $p < .001$ ) e allo IAT-fiori ( $p < .001$ ), inoltre solamente nel gruppo NEF, la stimolazione sulla PFC interferisce con le prestazioni allo IAT cibo, incrementando il D ( $p = .035$ ).

Tutti gli altri test *post-hoc*, che confrontano le prestazioni ai vari IAT, nelle tre condizioni di stimolazione, per i due gruppi, non sono significativi ( $p > .05$ ). Tale dato rappresenta una possibile apertura sul piano clinico essendo il gruppo nei soggetti sani che maggiormente si avvicina al campione con Disturbi del Comportamento Alimentare (Figura 3).

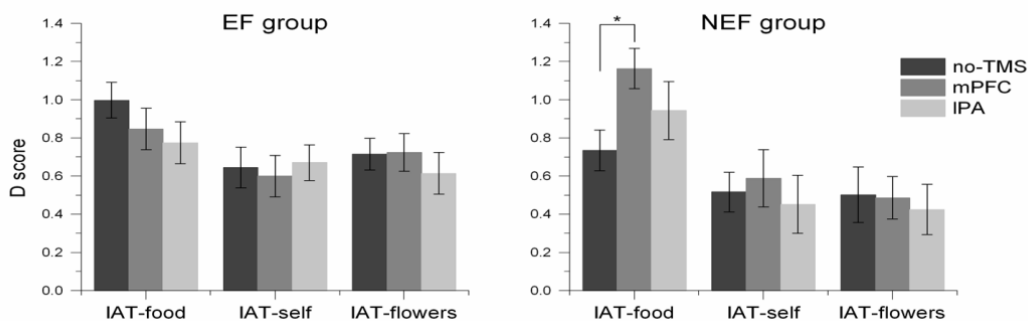


Fig 3. Differenze tra i due gruppi nelle differenti prove sperimentali. EF Group: Extreme Food evaluators Group, NEF Group: Not-Extreme Food evaluators group.

L'ANOVA a misure ripetute, per quanto riguarda l'ACC allo IAT-cibo nel gruppo NEF, mostra un effetto significativo principale della TMS [ $F(2,28) = 4.3, p = 0,023$ ] e dei blocchi [ $F(1,14) = 22.76, p < .001$ ]; infatti, i soggetti sono meno accurati nella condizione TMS-mPFC, rispetto alla condizione senza TMS ( $p = .036$ ); inoltre l'accuratezza è maggiore nelle prove congruenti (Figura 3)

L'effetto di interazione tra TMS e blocco non è significativo [ $F(2,28) = 1.74, p = .19$ ].



ACC	TMS-mPFC	TMS-IPA	No-TMS
IAT-Cibo	.89 (ds=.06 [.74-.98])	.90 (ds=.06 [.75-.99])	.91 (ds=.04 [.84-.99])
IAT-Stima	.92 (ds=.08 [.81-.99])	.91 (ds=.08 [.60-1.00])	.90 (ds=.06 [.75-.99])
IAT-Fiori e Insetti	.92 (ds=.065 [.77-1.00])	.92 (ds=.05 [.80-.99])	.93 (ds=.05 [.83-.99])

Tabella 3. Punteggi medi dell'accuratezza per ogni condizione sperimentale. ACC: accuratezza, ds: deviazione standard, []: range di valori.

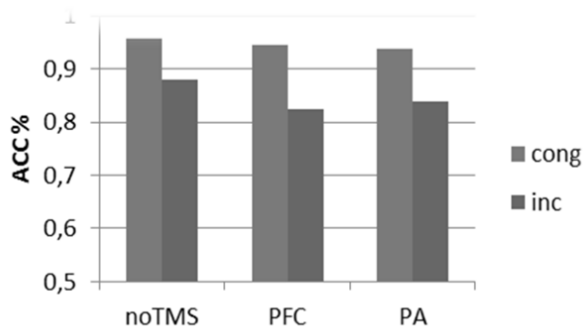


Figura 4. Differenze nell'accuratezza rispetto alle varie prove nelle differenti condizioni sperimentali.

Le analisi sui tempi di reazione (TR) allo IAT-cibo nel gruppo NEF mostrano un effetto significativo principale di blocco [ $F(1,14) = 61.87, p < .001$ ], i soggetti, infatti, sono più veloci nelle prove congruenti; invece l'effetto principale della TMS non è significativo [ $F(2,28) = 1.88, p = .17$ ].

L'interazione tra TMS e blocco risulta significativa [ $F(2,28) = 4.45, p = .02$ ].

I *post-hoc* mostrano che la TMS-mPFC, rispetto alla condizione no TMS ( $p = .003$ ), aumenta i tempi di reazione (TR) nelle prove incongruenti. I TR della condizione con stimolazione parietale non differiscono da quelli della condizione no-TMS; inoltre non ci sono effetti significativi nei blocchi congruenti ( $p > .05$ ). (Figura 4)

TR in ms	TMS-mPFC	TMS-IPA	No-TMS
IAT-Cibo	840.86 (ds=.177.36 [584.47-1245.20])	816.00 (ds=.128.65 [581.21-1091.99])	831.25 (ds=141.92 [624.43-1207.82])
IAT-Stima	767.31 (ds=115.00 [554.96-989.09])	756.58 (ds=129.78 [558.37-1017.59])	799.89 (ds=115.63 [600.36-1054.60])
IAT-Fiori e Insetti	783.65 (ds=140.73 [581.39-1172.44])	783.15 (ds=118.66 [585.09-1098.92])	788.62 (ds=101.09 [610.00-1010.23])

Tabella 4. Punteggi medi dei tempi di reazione per ogni condizione sperimentale. TR: Tempi di Reazione, ds: deviazione standard, []: range di valori.

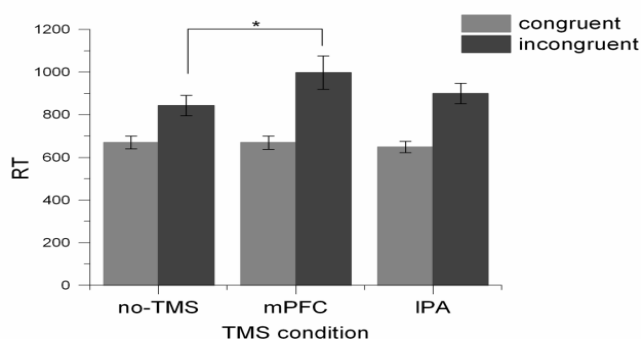


Figura 5. Differenze nei tempi di reazione rispetto alle varie prove nelle differenti condizioni sperimentali.

## Questionari

### BDI-II

Nessun soggetto ha ottenuto un punteggio uguale o superiore a 27, quindi non risultano partecipanti con un grado di sofferenza soggettiva compatibile con un episodio depressivo maggiore. La media del campione alla BDI-II è 7.44, ds=6.34. Nel campione complessivo non risultano correlazioni significative, tra la BDI e i TR o il D nelle varie condizioni sperimentali, divise in base al tipo di IAT, la tipologia di stimolazione e il blocco congruente o incongruente, capaci di spiegare la relazione tra il tratto misurato e lo svolgimento dello IAT. Le analisi ripetute per il gruppo NEF mostrano risultati analoghi. Invece, le correlazioni eseguite per il gruppo EF, nella condizione senza TMS, per ogni tipologia di IAT (cibo e autostima), all'aumentare dei punteggi alla BDI-II, mostrano una diminuzione dei TR nei blocchi incongruenti.

La tabella seguente mostra i risultati delle correlazioni.

VI	VD:TR blocchi inc	r di Pearson	Sign. p<.05	N
Punteggio globale BDI	Cibo NO TMS	-,535	,033	16
	Stima NO TMS	-,502	,048	16

Tabella 5. Correlazioni e significatività. BDI: Beck Depression Inventory

## BIS-II

Il punteggio medio di impulsività del campione è 61.36,  $ds=7.03$ . L'ANOVA mostra che non ci sono differenze nel punteggio globale di impulsività tra il gruppo EF e NEF [ $F(1,29) = 317, p = .578$ ]. Nel campione complessivo, all'aumentare del punteggio alla BIS-II, emergono correlazioni positive tra i tempi di reazione, lo IAT e le condizioni di stimolazione. Questo risultato, che si evidenzia nei blocchi congruenti, suggerisce un'influenza dell'impulsività sullo svolgimento di un compito comportamentale come lo IAT, a prescindere dalla tipologia dello stesso. Le correlazioni effettuate con il D come variabile dipendente non hanno prodotto risultati significativi, tali da suggerire una relazione tra il grado di impulsività e l'esecuzione dello IAT. La tabella 2.3 mostra le correlazioni significative per ogni scala e sottoscala del questionario.

VI	VD:TR blocchi cong	r di Pearson	Sign. p<.05	N
Punteggio globale BIS	Cibo MPFC	+,455	,010	31
	Cibo NO TMS	+,400	,028	31
	Stima MPFC	+,544	,002	31
Impulsività motoria	Cibo MPFC	+,369	,041	31
	Stima MPFC	+,413	,021	31
Impulsività attentiva	Cibo MPFC	+,393	,029	31
	Stima MPFC	+,403	,024	31
Attenzione	Cibo MPFC	+,464	,009	31
	Cibo NO TMS	+,384	,033	31
	Stima MPFC	+,382	,034	31
Impulsività motoria	Stima MPFC	+,381	,035	31
Perseveranza	Cibo MPFC	+,462	,009	31

Tabella 6. Correlazioni e significatività. BIS: Barratt Impulsiveness Scale

### EDI-3

Il soggetto 17, per quanto riguarda la presenza di dimensioni tipiche dei disturbi della condotta alimentare, si colloca sopra il novantacinquesimo percentile, ed è stato escluso. Le correlazioni, effettuate con i tempi di reazione come variabile dipendente, non hanno prodotto risultati significativi che evidenziassero la relazione tra EDI-3 e IAT. Invece, i dati delle correlazioni mostrano che punteggi alti in diverse dimensioni dell'EDI-3 corrispondono a una diminuzione del valore D degli IAT cibo e autostima, senza un'influenza del tipo di stimolazione. La tabella 2.4 evidenzia quali scale del questionario correlano con il valore D.

VI	VD:D	r di Pearson	Sign. p<.05	N
Rischio di disturbi alimentari	Cibo MPFC	-.389	.031	31
	Stima NO TMS	-.455	.010	31
Impulso alla magrezza	Stima NO TMS	-.422	.018	31
Bulimia	Stima NO TMS	-.356	.049	31
Insoddisfazione per il corpo	Cibo MPFC	-.399	.028	31
	Cibo NO TMS	-.444	.012	31
Disregolazione emotiva	Cibo MPFC	-.517	.003	31

Tabella 7. Correlazioni e significatività nella Eating Disorders Inventory-3

### I-BICI

Le analisi condotte con i tempi di reazione come variabile dipendente non hanno mostrato effetti significativi tali da evidenziare una relazione tra il BICI e lo IAT. Le correlazioni, eseguite sul campione intero, hanno mostrato che all'aumentare dei punteggi della sottoscala interferenza nel I-BICI, invece, diminuisce il punteggio D negli IAT stima, sia nella condizione di stimolazione mPFC, che senza stimolazione. La tabella 2.5 riporta le correlazioni significative.

VI	VD:D	r di Pearson	Sign. p<.05	N
Interferenza	Stima MPFC	-.365	.043	31
	Stima NO TMS	-.565	.001	31

Tabella 8. Correlazioni e significatività nella Body Image Concern Inventory-Italian Version.

## SCL-90

I risultati mostrano correlazioni significative del D degli IAT cibo con stimolazione mPFC con tre sottoscale della SCL-90 e con l'indice di gravità globale.

Le correlazioni tra le tre sottoscale, “depressione”, “ostilità” e “ideazione paranoidea”, risultano significative  $p < 0.05$ . I risultati delle analisi, utilizzando i tempi di reazione come variabile dipendente, non hanno mostrato nessun effetto significativo che potesse spiegare la relazione tra IAT e SCL-90.

La tabella 2.6 mostra i risultati delle correlazioni significative tra il D e gli IAT cibo.

VI	VD:D	r di Pearson	Sign. $p < .05$	N
Indice di gravità globale	Cibo MPFC	-.408	.023	31
Depressione	Cibo MPFC	-.372	.039	31
Ostilità	Cibo MPFC	-.470	.008	31
Ideazione paranoidea	Cibo MPFC	-.438	0,14	31

Tabella 9. Correlazioni e significatività nella Symptom CheckList-90 Revised.

## Capitolo 6

### Prospettive future

Ruolo della Corteccia Prefrontale Mediale (mPFC) e dell'Area Extrastriata del corpo (EBA) negli atteggiamenti impliciti verso il cibo e l'immagine corporea: uno studio tDCS – Risultati preliminari

### Introduzione

Recenti studi neuroscientifici hanno indagato i circuiti neurali coinvolti nella rappresentazione del cibo e dell'immagine corporea per chiarire i meccanismi neurobiologici che contribuiscono alla comparsa e al mantenimento dei disturbi del comportamento alimentare (DCA; Kaye et al., 2011; Park et al., 2014; Mattavelli *et al.*, 2015). Le aree implicate attivate durante l'elaborazione di immagini di cibi comprendono l'amigdala, l'ippocampo, l'insula anteriore, la corteccia orbitofrontale e la corteccia prefrontale dorsolaterale e mediale; queste aree contribuiscono ad elaborare stimoli rilevanti dal punto di vista biologico, a valutare il loro valore in termini di ricompensa e a monitorare il comportamento (Killgore et al., 2003; Tang et al., 2012).

In particolare, la corteccia prefrontale mostra risposte diverse a immagini di cibo in gruppi di individui con diverso grado di fame emotiva e di restrizione dietetica cognitiva (Beaver et al., 2006; Blechert et al., 2013) e in pazienti con DCA rispetto a gruppi di controllo (Uher et al., 2004). Per quanto riguarda invece la rappresentazione corporea, alcuni studi mostrano attivazioni funzionali anomale in pazienti con DCA nell'area extrastriata del corpo (Extrastriate Body Area, EBA; Uher et al., 2005; Mohr et al., 2011), un'area localizzata nella corteccia occipitotemporale laterale che risponde ad immagini di corpi (Downing et al., 2001; Cazzato, 2014).

Il crescente interesse in quest'ambito per lo studio dei DCA ha portato a indagare anche la possibilità di utilizzare tecniche di neuro-modulazione per interferire con l'attività delle aree coinvolte nella fisiopatologia dei diversi disturbi allo scopo di sviluppare protocolli di trattamento da affiancare alle classiche terapie farmacologiche e alla psicoterapia (McClelland et al., 2013). Recenti studi hanno dimostrato che la stimolazione magnetica transcranica (TMS) o la stimolazione corticale a corrente diretta (tDCS) della corteccia prefrontale mediale o dorsolaterale riducono il desiderio

di consumare cibo in partecipanti sani (Fregni et al., 2008; Goldman et al., 2011; Uher et al., 2005) e i comportamenti e i vissuti patologici nei confronti del cibo in pazienti con DCA (Downar et al., 2012; Van den Eynde et al., 2010, 2013; Khedr et al., 2014). Questi studi mostrano la potenzialità di tecniche di stimolazione non invasiva nel trattamento dei DCA. In particolare, basso costo e facilità di utilizzo della tDCS la rendono una tecnica con promettenti applicazioni cliniche, pur essendo però necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti comportamentali e neurofisiologici della stimolazione di diverse aree e mettere a punto protocolli adeguati per i diversi tipi di pazienti (Widdows & Davis, 2014).

Un altro aspetto rilevante per comprendere le motivazioni sottostanti il mantenimento della patologia riguarda la relazione tra atteggiamenti impliciti verso l'immagine corporea e il cibo, i comportamenti messi in atto dai pazienti e le scale di valutazione usate in ambito clinico (Ahern et al., 2008; Cserjési et al., 2010; Spring e Bulik, 2014). La misurazione degli atteggiamenti impliciti permette infatti di valutare processi cognitivi e associazioni che i pazienti mettono in atto in modo automatico e inconsapevole e che influenzano i loro stati affettivi e i comportamenti, ma possono non emergere in questionari espliciti in cui i pazienti tendono a rispondere nel rispetto delle norme sociali (Vartanian et al., 2004). Applicando la TMS alla corteccia prefrontale mediale (mPFC) durante lo svolgimento di un compito che valutava l'atteggiamento implicito nei confronti di cibi gustosi e non gustosi (Implicit Association Test, IAT; Greenwald et al., 1998; Greenwald, Nosek & Banaji, 2003), si è mostrato il ruolo causale della mPFC nel monitoraggio delle preferenze implicite per i cibi; inoltre si è osservato che la stimolazione di quest'area permette di modulare tali preferenze con effetti diversi in base alle differenze individuali misurate con un questionario esplicito (Mattavelli *et al.*, 2015). Oltre a chiarire il ruolo causale di una specifica area corticale nel controllo dei processi cognitivi impliciti, questo studio supporta la validità sperimentale di associare compiti impliciti con tecniche di stimolazione non invasiva per chiarire i meccanismi cognitivi alla base dei comportamenti alimentari. Replicare lo studio utilizzando la tDCS con gruppi di pazienti con DCA permetterebbe di approfondire gli effetti di modulazione corticale in caso di patologia.

## Obiettivi

L'obiettivo principale del presente studio è di indagare il ruolo della corteccia prefrontale mediale di sinistra (left-mPFC) nella modulazione della scelta alimentare e dell'area extrastriata del corpo (EBA) nella modulazione delle valenze dell'immagine corporea.

L'obiettivo secondario riguarda l'utilizzabilità della Stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) nella valutazione sperimentale e nel contesto clinico.

## Campione

Hanno partecipato allo studio 25 soggetti sani volontari (11 femmine e 14 maschi, età media = 23,23 anni, s.d. = 4,30, scolarità media = 14,08, s.d. = 1,72), dopo approvazione del Comitato Etico dell'Università Milano-Bicocca, luogo in cui si sono svolti tutti gli esperimenti. Tutti i partecipanti sono destrimani, rispettano i criteri di inclusione per essere sottoposti a tDCS e non hanno storia clinica di disturbi psichiatrici, inclusi i disturbi alimentari. Ognuno ha firmato il consenso informato prima di essere sottoposto alla procedura.

## Strumenti

### *tDCS*

La Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta (tDCS) è una tecnica biologica che permette, attraverso l'applicazione di deboli correnti elettriche allo scalpo rilasciate attraverso una coppia di elettrodi, di modificare l'eccitabilità della zona neurale d'interesse. Come nei normali processi neurali questa può avvenire per depolarizzazione (stimolazione anodica-eccitatoria) o iperpolarizzazione (stimolazione catodica-inibitoria) del potenziale di membrana a riposo (Nitsche et al., 2008).

Questa tecnica risulta così notevolmente differente dalla Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) precedentemente utilizzata nei nostri studi in quanto non interagisce in maniera puntiforme sull'area selezionata ma attraverso un'attivazione/disattivazione per periodi di tempo più prolungati e per aree meno



circoscritte (Romero et al, 2014), così da replicare in misura maggiore la normale attività cerebrale.

Gli elettrodi vengono posizionati sullo scalpo ricoperti da spugnette imbevute di soluzione salina (Sodio Cloruro 0,9%) per aumentare la conduttività della corrente e allo stesso tempo evitarne gli effetti dolorosi. Gli effetti collaterali riscontrati consistono in un leggero formicolio sullo scalpo (71%), una sensazione di stanchezza (35%) e un leggero prurito (30%), soprattutto durante la stimolazione (Poreisz et al., 2007).

*Implicit Association Test* (IAT, Greenwald et al., 1998)

Per una descrizione più esaustiva dello strumento rimando a pagina 28.

In questa parte dello studio sono utilizzati tre IAT che misuravano rispettivamente gli atteggiamenti impliciti rispetto a cibi molto gustosi verso cibi non gustosi (IAT-cibo, Mattavelli et al., 2015), corpi sottopeso verso corpi sovrappeso (IAT-immagine corporea, Ahern et al., 2008) e IAT di controllo fiori e insetti (IAT-neutro, Greenwald et al., 1998; Greenwald e Farnham, 2000).

Gli stimoli mostrati ai soggetti negli IAT sono stati selezionati con due studi pilota, uno su 16 soggetti per il cibo (7 femmine e 9 maschi, età media = 24,63 anni, s.d. = 7,01, scolarità media = 14,5, s.d. = 1.1) e uno su 20 soggetti per i corpi (10 femmine e 10 maschi, età media = 25,75 anni, s.d. = 8,87, scolarità media = 13,95, s.d. = 1,36). Le immagini di cibo sono state selezionate da Mattavelli et al. (2015), mentre i corpi sono stati ottenuti tramite un programma di simulazione al computer (<http://www.makehuman.org/>).

I corpi venivano presentati ai soggetti in modo che le donne valutassero le donne e gli uomini valutassero gli uomini, per incentrare lo studio sulla dimensione di rappresentazione idealizzata della corporeità. Le valutazioni dei soggetti, su una scala Likert da 1 a 6 (non gustoso-gustoso e sgradevole-gradevole, rispettivamente), hanno confermato l'ipotesi iniziale sulle immagini. Non è stato condotto alcun pre-test sulla validità positiva o negativa delle parole utilizzate negli IAT, le stesse utilizzate in Mattavelli et al. (2015) in cui erano già state controllate in un pre-test specifico.

## Procedura

In questo studio si è effettuata la stimolazione anodica di mPFC sinistra o EBA destra, con il catodo posto in corrispondenza dell'area sopraorbitale rispettivamente di destra o di sinistra. La stimolazione durava 20 minuti con un'intensità di 1 mA. Gli elettrodi erano della dimensione di 16 cm<sup>2</sup> (anodo, densità di corrente 0,062 mA/cm<sup>2</sup>) e 35 cm<sup>2</sup> (catodo, densità di corrente 0,028 mA/cm<sup>2</sup>), in linea con gli standard di sicurezza della tDCS (Nitsche et al., 2008).

In seguito alla somministrazione della corrente con la tDCS sono stati effettuati i tre IAT di seguito ed in conclusione delle prove sperimentali i questionari autosomministrati.

Anche in questo caso si è proceduto ad una randomizzazione completa secondo il metodo del quadrato latino per far sì l'ordine degli IATxTDCS fosse diverso per ogni soggetto.

## Risultati preliminari

Si è condotta un'ANOVA a misure ripetute considerando come variabile dipendente il punteggio D e come variabili indipendenti le condizioni tDCS e i tre IAT, come fattori entro soggetti (*within-subject*), e il gruppo di rating (estremo o non estremo) come fattore tra soggetti (*between-subject*).

La differenza tra i vari punteggi D nell'interazione tra IAT, tDCS e gruppo rating non è significativa [ $F(4,92) = ,616, p = ,652$ ]. Risulta invece un effetto significativo dei tre diversi IAT [ $F(2,46) = 29,7, p < .001$ ], di cui si riportano le medie (IAT-cibo:  $M = ,795, s.d. = ,060$ ; IAT-corpi:  $M = ,078, s.d. = ,066$ ; IAT-fiori:  $M = ,420, s.d. = ,093$ ). Non sono significativi altri effetti di interazione, se non una leggera tendenza del gruppo di rating (estremi-non estremi) in interazione con la tDCS [ $F(2,46) = 2,78, p = .072$ ]. Si riportano i grafici per una maggiore chiarezza.

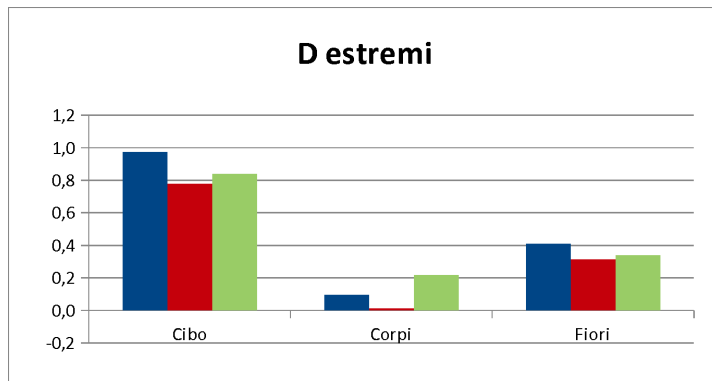


Figura 6. Punteggi D nelle differenti prove sperimentali nel campione EF.

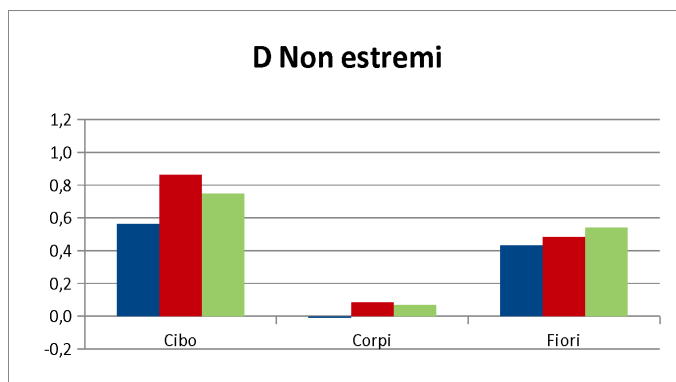


Figura 7. Punteggi D nelle differenti prove sperimentali nel campione NEF.

Nonostante i punteggi D non siano significativi, sono state condotte ulteriori analisi dividendo i soggetti in base al genere. È significativa l'interazione tra il tipo di IAT e il genere del soggetto [ $F(2,46) = 6,48, p < .05$ ].

Andando poi a verificare l'effetto su ogni singolo IAT, risulta un effetto significativo di genere per lo IAT-corpi [ $F(1,23) = 5,78, p < .05$ ], che rende la media dei punteggi D dei maschi diversa da quella delle femmine. Si riportano di seguito i grafici delle medie, in cui si può notare che il D delle femmine nello IAT-corpi è negativo, mentre quello dei maschi risulta positivo. Si può dunque ipotizzare che le femmine abbiano un atteggiamento implicito opposto a quello ipotizzato, cioè associano sottopeso con negativo e sovrappeso con positivo.

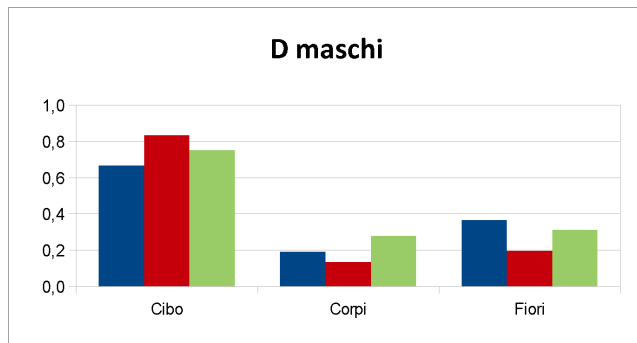


Figura 8. Punteggi D nelle differenti prove sperimentali nel campione maschile.

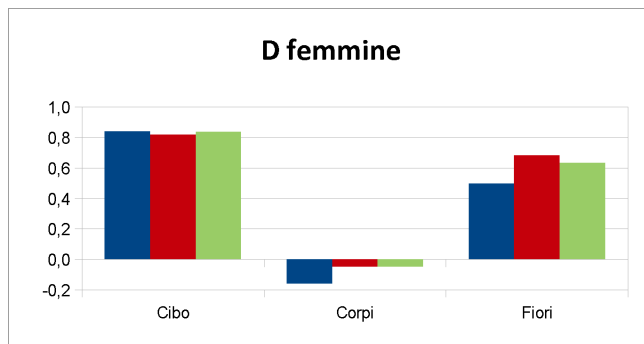


Figura 9. Punteggi D nelle differenti prove sperimentali nel femminile.

Ulteriori analisi sono state condotte anche sull'accuratezza e i tempi di reazione.

L'accuratezza è stata analizzata nei due tipi di blocchi IAT (congruenti e incongruenti), in base alla stimolazione e al gruppo rating. I risultati mostrano una differenza significativa tra i due tipi di blocchi nello IAT cibo [ $F(1,23) = 35,84, p < .001$ ] e corpi [ $F(1,23) = 6,18, p < .05$ ], con una maggiore accuratezza nel blocco congruente rispetto all'incongruente. Non si rilevano altri effetti di interazione, nemmeno in base al genere.

Per quanto riguarda invece i tempi di reazione, analizzati anch'essi nei due blocchi, nello IAT-cibo vi è un effetto di blocco significativo [ $F(1,23) = 66,71, p < .001$ ] e un effetto di interazione tra tDCS, blocco e gruppo di rating [ $F(2,46) = 4,06, p < .05$ ].

I confronti post hoc mostrano che la significatività dipende dal gruppo rating: i soggetti non estremi mostrano, rispetto agli estremi, un effetto significativo di interazione tra tDCS e blocco di IAT [ $F(2,26) = 3,49, p < .05$ ] oltre all'effetto di blocco [ $F(1,13) = 32,71, p < .05$ ], che però è presente anche negli estremi [ $F(1,10) = 54,88, p < .05$ ]. Per quanto riguarda lo IAT-corpi e lo IAT-fiori non è stato trovato alcun effetto di questo tipo. Si rileva però una differenza significativa di genere nei

tempi di reazione alle risposte nello IAT-corpi [ $F(1,23) = 10,70, p < .05$ ], in cui considerando l'interazione tra blocco e genere le femmine risultano, rispetto ai maschi, più lente nel blocco congruente.

## Capitolo 7

### Discussione

#### *Ruolo della corteccia mPFC nella modulazione della scelta alimentare*

L'obiettivo principale del presente studio era di investigare il ruolo della mPFC nella modulazione della scelta del cibo in soggetti sani. Inizialmente, la classificazione dei cibi ha permesso di dividere i soggetti in due gruppi differenti, NEF (Not-Extreme Food Evaluators) e EF (Extreme Food Evaluators), rappresentanti due gruppi che si differenziano notevolmente in relazione alle scelte alimentari, in particolare in riferimento alla gustosità dei cibi. Nel primo gruppo i soggetti non mostrano particolari differenze rispetto alla gustosità dei vari cibi che viene invece riconosciuta nel secondo gruppo.

Dal punto di vista tecnico è stato scelto di utilizzare la Stimolazione Magnetica Transcranica, a doppio impulso (TMS-Twin), per interferire con l'attività sia della corteccia prefrontale mediale (mPFC) sinistra, sia della Corteccia Parietale (PA) sinistra, mentre i partecipanti eseguivano tre compiti IAT differenti, per valutare gli atteggiamenti impliciti verso il cibo, verso il sé e gli altri (autostima) e verso fiori e insetti (controllo). Inoltre è stato inserito un compito di controllo in cui i soggetti affrontavano i tre differenti IAT senza TMS.

I risultati hanno mostrato che *le differenze individuali nella preferenza esplicita del cibo*, quindi tra i soggetti EF e quelli NEF, *modulavano l'effetto della TMS sulla mPFC durante lo svolgimento dello IAT-cibo*. Nello specifico i **soggetti NEF**, quando **stimolati con TMS-mPFC, durante lo svolgimento dello IAT-cibo, rallentavano significativamente i tempi di reazione nei blocchi incongruenti** (aumentavano i valori del punteggio D). Questo risultato ha mostrato che *la stimolazione sulla mPFC faceva aumentare significativamente l'associazione tra cibo non gustoso/parole negative e cibo gustoso/parole positive, ma solo nel sottogruppo di soggetti NEF*, ovvero in coloro che mostravano esplicitamente una perdita nella differenza tra all'interno della gustosità dei vari cibi. I dati hanno dimostrato che l'effetto era specifico, sia per l'area stimolata, sia per il tipo di compito, poiché non è stato trovato alcun effetto né stimolando l'area di controllo IPA, né nella condizione senza stimolazione; inoltre non è stato trovato nessun effetto negli altri due IAT, IAT-stima e IAT-neutro, durante la stimolazione mPFC.

Si è poi verificato se l'aumento del punteggio IAT nella condizione significativa (IAT-cibo) fosse dovuto ad un cambiamento dell'accuratezza (ACC) dei soggetti oppure alla diminuzione dei tempi di reazione (TR). Come negli studi precedenti sono stati valutati l'ACC e i TR separatamente per i blocchi congruenti e incongruenti; l'interesse era verificare se, come avviene negli IAT, nei blocchi congruenti i soggetti fossero più veloci e più accurati, oppure se la TMS-mPFC modulasse, anche questi indici.

I risultati hanno mostrato che la differenza di performance tra blocchi congruenti e incongruenti è rimasta inalterata; quindi i soggetti erano sempre più veloci nei blocchi congruenti. Tuttavia la stimolazione TMS-mPFC ha provocato una diminuzione dell'ACC nel gruppo NEF in entrambe le condizioni (congruenti e incongruenti) ed ha aumentato i TR solo nelle prove incongruenti.

Questo risultato sembrerebbe supportare ulteriormente il coinvolgimento della mPFC nell'atteggiamento verso il cibo. Tale risultato appare in linea anche con i risultati provenienti da altri studi che utilizzavano tecniche di indagine differente. Ad esempio in uno studio di *neuroimaging* (Beaver *et al.*; 2006) è stata mostrata una correlazione significativa tra atteggiamenti differenti verso il cibo e l'attivazione della mPFC quando i soggetti osservavano immagini di cibo. In un altro (Martin *et al.*; 2010) ha mostrato un'attivazione maggiore della mPFC di fronte a stimoli riguardanti cibo, valutati a digiuno, in soggetti obesi rispetto a soggetti sani, sottolineando una correlazione tra il livello di appetito del soggetto e l'attivazione della mPFC. I risultati ottenuti evidenziano sia il ruolo della mPFC nel comportamento verso il cibo, sia l'importanza delle differenze individuali nei meccanismi neurali coinvolti nel processamento di stimoli riguardanti il cibo. I soggetti appartenenti al gruppo NEF possono essere considerati come più controllati nei loro atteggiamenti verso il cibo, in quanto non dimostrano preferenze esplicite marcate. Il maggior controllo, rispetto al gruppo EF, potrebbe essere associato a una diversa attivazione neurale in risposta a stimoli alimentari. Al contrario i soggetti EF sembrano essere meno controllati.

E' stato così ipotizzato, quindi, che solo nel gruppo NEF, *più controllato*, la TMS interferisse con l'attività della mPFC *riducendone il ruolo di monitoraggio* ed incrementando l'effetto IAT. Come già evidenziato, inoltre, la TMS causava un aumento dei TR solo nei blocchi incongruenti; questi blocchi, a causa dell'associazione tra coppie di item a valenza opposta (ad esempio cibi gustosi con

parole negative, o viceversa, cibi non gustosi con parole positive), necessitano di un maggior controllo cognitivo e risultano più difficili, poiché richiedono di inibire un'associazione automatica, in favore di una appresa durante l'esperimento.

Un aspetto che andrà indagato ulteriormente riguarda il motivo per cui la TMS-mPFC interferisce solo con i soggetti del gruppo NEF. Probabilmente i soggetti del gruppo EF erano meno controllati; proprio questo minor controllo potrebbe essere il motivo per cui la TMS otterrebbe una minor effetto disinibitorio. A livello neurale questo effetto potrebbe essere spiegato dalla differente attivazione neurale iniziale dei vari soggetti; uno studio di neurostimolazione ha dimostrato, infatti, che l'effetto di interferenza della TMS con un compito cognitivo è mediato dalla differente attivazione neurale soggettiva dell'area d'interesse (Silvanto & Pascual-Leone, 2008).

Lo IAT sui fiori e gli insetti è stato inserito come compito di controllo, per verificare che l'effetto TMS atteso per lo IAT-cibo non fosse dovuto ad un'interferenza generale della TMS sul compito cognitivo. I risultati hanno evidenziato che i soggetti non modificavano significativamente né l'ACC, né i TR dello IAT-neutro, nelle differenti stimolazioni (mPFC, IPA, no-TMS), confermando che la stimolazione della mPFC ha influenzato in modo selettivo e specifico gli atteggiamenti verso il cibo.

Lo IAT-stima è stato inserito poiché alcuni studi sottolineano una relazione tra disordini alimentari e autostima (Vohs et al., 2001; Bevelander et al., 2013) e studi di neuroimmagine mostravano l'attivazione della porzione dorsale della mPFC in compiti di valutazione di concetti rilevanti per il sé (Schmitz & Johnson, 2006).

Un effetto selettivo a questo IAT avrebbe quindi significato che l'area interessata sottendeva anche compiti legati all'autostima dei soggetti; tuttavia lo studio non ha mostrato effetti significativi allo IAT-stima. Questo risultato pur potendo in parte essere spiegato dalle differenze nel tipo di compito e dei materiali utilizzati rispetto agli studi precedenti (Moran et al., 2009; Schmitz & Johnson, 2006; per lo più misure implicite ed esplicite dei tratti di personalità, opinioni sociali su di sé), rinforza comunque l'ipotesi che il sito stimolato sia specifico per gli atteggiamenti verso il cibo.

Questi risultati sembrano quindi confermare il ruolo della mPFC nella rappresentazione e negli atteggiamenti impliciti verso il cibo e l'ipotesi che le caratteristiche individuali siano da tenere in considerazione quando si studiano i



meccanismi neurali, perché potrebbero essere alla base della differente attivazione dei gruppi di neuroni coinvolti nell'elaborazione di stimoli riguardanti un particolare stimolo, in questo caso il cibo.

Uno degli aspetti critici emersi durante l'esecuzione dello IAT-cibo è stato che i partecipanti inizialmente hanno valutato la gustosità di 12 cibi target (6 gustosi e 6 non gustosi) e 12 attributi (6 a valenza positive e 6 a valenza negativa), scelti in uno studio pilota effettuato da 40 soggetti, che non hanno poi partecipato allo studio. Durante questa raccolta, la valenza positiva o negativa degli item è stata valutata in modo estremo ed omogeneo in entrambi i campioni (pilota). Al contrario, nella classificazione dei cibi non sempre i gusti personali dei partecipanti rispecchiavano la classificazione predefinita di cibi; a volte, infatti, cibi considerati non gustosi nel pilota venivano classificati come gustosi dai partecipanti allo studio e viceversa. La differenza di gusti porta a risposte discordanti tra il soggetto e la scelta "corretta" preimpostata durante lo svolgimento dello IAT-cibo. Questa discordanza dava un errore che veniva segnalato sullo schermo ed incluso nel calcolo dei TR (con un tempo pari alla media del blocco maggiorato di 600 ms), causando, di fatto, un aumento dei TR di tutto il blocco a l'alterazione dei risultati. Le soluzioni al problema potevano essere di due tipi: (a) lasciare che i soggetti seguissero i propri gusti ignorando la categorizzazione preimpostata, (b) seguire la classificazione dello IAT. Entrambe le alternative presentavano però dei problemi: nel primo caso i soggetti avrebbero avuto TR adeguati, ma ACC più bassa rispetto alla media, poiché avrebbero risposto velocemente, seguendo i propri gusti personali, ma in modo contraddittorio rispetto allo IAT; al contrario, nel secondo caso avrebbero avuto ACC adeguata, perché le risposte sarebbero state congruenti alla classificazione dello IAT, ma a causa della necessità di inibire la risposta spontanea a favore di quella consigliata, avrebbero avuto TR più lunghi. Ai partecipanti è stato suggerito di seguire la categorizzazione preimpostata nello IAT per allinearsi ai risultati emersi dallo studio pilota, poiché permettere di seguire i gusti personali e poi confrontarli con la classificazione cartacea avrebbe implicato dei calcoli personalizzati per ogni soggetto. Una possibile soluzione, per studi futuri, potrebbe essere di sottoporre un campione più ampio di soggetti alla classificazione dei cibi e solo successivamente scegliere quelli con gusti e categorizzazioni più simili, in modo da diminuire al minimo la differenze individuali sui gusti alimentari. Inoltre, anche la scelta di

utilizzare parole invece di immagini di cibo potrebbe aver contribuito al tipo di risposte. L'esposizione ad immagini esplicite di cibi, uniformate per colore, grandezza, luminosità, proporzioni ecc. avrebbe permesso a tutti i soggetti di rappresentarsi gli stessi tipi di item ed avrebbe evitato di rappresentarsi lo stesso cibo magari cucinato e presentato in modi diversi. E' capitato spesso, infatti, che a causa della presentazione di nomi di cibi, i partecipanti valutassero un cibo, classificato non gustoso, come gustoso, perché lo immaginavano cucinato in modo tipico ed elaborato piuttosto che in modo semplice e meno saporito (ad esempio categorizzavano il merluzzo come molto gustoso perché lo immaginavano fritto).

### *Legame tra i questionari espliciti ed impliciti*

I questionari inseriti nello studio svolgevano una duplice funzione. Da un lato escludere la presenza di patologie psichiatriche (disturbi alimentari, depressione, sintomi dismorfici, impulsività) per evitare variazioni nell'attivazione delle aree cerebrali come evidenziato da alcuni studi nei soggetti affetti da alcune patologie (Martin et al., 2010; Schienle et al., 2009; Downar et al., 2012).

Dall'altro lato per poter valutare la presenza di un collegamento tra la dimensione implicita ed esplicita delle variabili in questione.

Come dimostrato dai risultati ottenuti, nessun partecipante, a parte un soggetto, aveva punteggi patologici.

Le correlazioni tra i questionari somministrati durante lo studio e le diverse condizioni IAT (cibo e autostima), stimolazione e gruppo (EF, NEF) hanno dato risultati significativi. La correlazione indica una semplice variazione nei risultati dello IAT al variare del punteggio al test clinico; le ipotesi alla base dell'analisi hanno, però, consentito di trarre alcune inferenze circa la direzione e la spiegazione della correlazione. Questo ha portato a concludere che caratteristiche personali, quali ad esempio l'umore, il comportamento alimentare, la percezione della propria immagine corporea o l'impulsività, intervengono nello svolgimento del compito sperimentale, modificando le prestazioni, in modo diverso a seconda della tipologia di IAT e di stimolazione. Verranno ora discussi singolarmente i risultati ai diversi questionari.

## Beck Depression Inventory-II

La BDI-II valuta la presenza di sintomi depressivi; nel campione sperimentale nessun soggetto mostrava punteggi elevati su questa scala. Punteggi più elevati alla BDI-II nel gruppo EF sono risultati correlati con una diminuzione dei tempi di reazione in tutti e due gli IAT (cibo e autostima), nelle condizioni incongruenti e senza TMS. Significa che i soggetti con maggiori tratti depressivi hanno impiegato meno tempo per associare i cibi gustosi e le parole relative al sé ai sostantivi a valenza negativa e, viceversa, i cibi non gustosi e le parole relative all'altro ai sostantivi a valenza positiva. Questo aspetto è in linea con la dimensione anedonica depressiva e di svalutazione di sé.

È possibile, quindi, che soggetti con punteggi alti alla BDI-II impieghino meno tempo per rispondere alle tipologie di IAT incongruenti usate nello studio, a causa di una maggiore tendenza a classificare in maniera negativa anche gli eventi positivi. Per queste persone associare il sé o i cibi gustosi a parole negative, vista una maggior tendenza a sentimenti di autosvalutazione, potrebbe essere più facile, rispetto al resto del campione; inoltre, si tratta di persone estreme nei loro giudizi, che se non vedono una parola come positiva, la vedono come molto poco positiva e non con una valenza intermedia; questa classificazione netta può aver reso più facile un compito di tipo incongruente. La correlazione tra BDI-II e TR si evidenzia solo nella condizione senza interferenza della TMS; è possibile che la stimolazione della PFC, area coinvolta nella modificazione dell'umore e utilizzata come target per la rTMS nel trattamento della depressione (Mantovani *et al.*, 2012), provochi una interferenza in grado di influire sul comportamento degli EF allo IAT.

## Barratt Impulsiveness Scale-II

La BIS-II è uno strumento che misura il costrutto di impulsività. I soggetti più impulsivi del campione, nella condizione congruente, hanno impiegato tempi di reazione più lunghi per rispondere allo IAT-cibo e allo IAT-autostima. L'impulsività comporta la tendenza a reagire in maniera eccessivamente rapida a stimoli esterni (Moeller *et al.*, 2001), quindi, anche a richieste analoghe a quelle dello IAT. Una risposta molto veloce in un compito cognitivo può aumentare la probabilità di sbagliare. Nello IAT gli errori venivano segnalati con una scritta rossa "errore" al

centro del monitor. Nonostante lo IAT sia un compito implicito, i soggetti possono cercare di controllare la loro prestazione al test, anche se in modo limitato; infatti, il controllo esplicito non ha influenza sul risultato del test, che è costruito per cogliere le associazioni implicite attraverso parametri non controllabili. È possibile perciò che i soggetti impulsivi, per evitare di sbagliare e dopo aver visto comparire ripetutamente la scritta “errore”, abbiano prima inibito la loro tendenza a rispondere velocemente e solo dopo emesso la loro risposta; questo avrebbe comportato un aumento nei TR, rispetto a quei soggetti che non hanno avuto bisogno di inibire il loro comportamento prima di rispondere. L’inibizione della risposta potrebbe essersi evidenziata solo nei blocchi congruenti, perché richiede troppe risorse cognitive per essere realizzata anche nei compiti incongruenti.

### Eating Disorders Inventory-3

L’EDI-3 valuta diverse dimensioni che caratterizzano le persone con disturbi della condotta alimentare. Quattro dimensioni misurate dal questionario, “bulimia”, “impulso alla magrezza”, insoddisfazione per il corpo” e “disregolazione emotiva”, più un indice globale che misura il rischio di sviluppare disordini alimentari, sono risultati correlati con punteggi D più bassi negli IAT-cibo e IAT-autostima, nelle due diverse condizioni di stimolazione. Quindi, i soggetti sperimentali, che, seppur sani, presentavano lievi tratti tipici delle persone che soffrono di disturbi alimentari, hanno una minore associazione tra: cibi gustosi e parole relative al sé con sostantivi a valenza positiva; cibi non gustosi e parole relative all’altro con sostantivi a valenza negativa. Il risultato dello IAT-autostima è spiegabile con i documentati problemi di autostima delle persone con disturbi alimentari (Hoffmeister *et al.*, 2010). È, quindi, plausibile che il sé non sia fortemente associato a contenuti positivi. Il risultato dello IAT-cibo concorda con l’idea che le persone affette da disordini alimentari hanno una percezione alterata della valenza dei cibi, ad esempio i cibi contenenti grassi possono essere visti come esclusivamente cattivi (Hansell & Damour, 2007).

### Italian-Body Image Concern Inventory

La I-BICI è uno strumento utilizzato per misurare il dismorfismo corporeo. Le analisi hanno mostrato che le persone con un punteggio più alto alla sottoscala “interferenza”

del I-BICI avevano una minore associazione (punteggio D) tra parole relative al sé/sostantivi positivi e parole relative all'altro/sostantivi negativi (IAT-autostima). Questa sottoscala cattura proprio la dimensione dell'evitamento sociale, che si accompagna a una bassa autostima causata dalla percezione di essere fisicamente inadeguati rispetto agli altri e ,quindi, a una valenza del sé non positiva. Una visione di se stessi prevalentemente negativa spiega la maggiore tendenza ad associare le parole relative al sé a sostantivi negativi e quelle relative all'altro a sostantivi positivi. La correlazione è risultata significativa sia nello IAT autostima con stimolazione della mPFC, che nella condizione senza TMS; quindi l'associazione tra il dismorfismo e il comportamento allo IAT non è mediata dalla stimolazione.

#### Symptom Check-List-90R

La SCL-90R rileva la presenza di sintomi psicologici che provocano sofferenza. Tutti i soggetti sperimentali si percepiscono come sani e i risultati ai questionari clinici hanno confermato questo dato; alcuni hanno, però, un grado di sofferenza psicologica maggiore, che corrisponde a punteggi più alti alla SCL-90R. Punteggi alti in alcune sottoscale sono correlati con una minore associazione tra i cibi gustosi e le parole positive e tra i cibi non gustosi e le parole negative. Le sottoscale risultate significative, solo nella condizione TMS-mPFC, sono: “indice di gravità globale”, “depressione”, “ostilità” e “ideazione paranoidea”; esse sono risultate correlate tra loro nel campione.

Il dato di correlazione, però, mostra anche che il punteggio D diminuisce solo durante le condizioni di TMS-mPFC; una possibile spiegazione è che questi soggetti mostrino le loro reali associazioni solo quando sono “disinibiti” dall'interferenza della TMS.

#### *Corteccia Prefrontale Mediale (mPFC) e Area Extrastriata del corpo (EBA) negli atteggiamenti impliciti verso il cibo e l'immagine corporea – Risultati preliminari*

Dai risultati preliminari non emerge come significativo il pattern di risposta evidenziato nello studio precedente mentre si mantiene pressoché invariata la distinzione tra due gruppi di soggetti in Extreme Food Evaluators e Not Extreme Food Evaluators. Questo punteggio è stato nuovamente ottenuto separando attraverso la media delle ratifiche esplicite i due gruppi e ottenendo un risultato paragonabile allo

studio precedente. Pur non essendo stata trovata una vera significatività statistica rispetto all'effetto di modulazione della mPFC si sono osservate delle linee di tendenza in questa direzione.

La spiegazione più probabile della mancata osservazione del risultato ottenuto precedentemente è da ricercare nelle differenze intrinseche nella tecnica neurobiologica utilizzata.

La stimolazione con TMS, infatti, interferiva con l'attività della mPFC e quindi con il controllo che quest'area esercita sui comportamenti alimentari. I soggetti appartenenti al gruppo di Extreme Food evaluators (EF) sembrano quindi essere meno controllati dei soggetti appartenenti al gruppo NEF nelle loro attitudini verso il cibo e il differente stato di attivazione della mPFC dei due gruppi in risposta agli stimoli alimentari (Beaver, 2006) induce un diverso effetto della stimolazione con TMS. La tDCS, invece, non interferisce direttamente con l'attività dell'area ma piuttosto ne modula l'eccitabilità, per cui si può ipotizzare che il controllo cognitivo esercitato dalla mPFC non sia stato compromesso come invece accade con la TMS (Mattavelli et al., 2015), durante la misurazione "in diretta" che avviene attraverso la misurazione con lo IAT, ma più probabilmente misurabile attraverso le variazioni cliniche nei pazienti.

Un'altra fondamentale differenza tra i due studi risiede nel diverso tipo di materiale utilizzato nello IAT-cibo. Nel primo sono stati utilizzati stimoli verbali mentre nel secondo stimoli visivi. Alcuni studi però hanno mostrato che le parole siano più evocative delle immagini e che permettano di accedere più facilmente all'intera rete di concetti a esse collegati; gli stimoli verbali facilitano la categorizzazione degli oggetti più di quelli non-verbali, come ad esempio un suono o un'immagine, poiché attivano una rappresentazione maggiormente prototipica di quel concetto (Lupyan & Thompson-Schill, 2012). In un altro studio (Edmiston & Lupyan, 2014) è stato approfondito questo risultato, mostrando che il suono di un cane che abbaia facilita il riconoscimento di un cane con la bocca aperta rispetto a uno con la bocca chiusa, ma solo se il suono e l'immagine sono presentati simultaneamente. Gli stimoli percettivi, quindi, indirizzano più facilmente verso la fonte presunta mentre le etichette verbali permettono una rappresentazione più oggettiva e decontestualizzata della categoria. E' possibile quindi, sulla base di questi studi, che la presentazione di immagini anziché di parole non abbia sortito lo stesso effetto, in quanto risultano meno evocative.

Alcune evidenze sperimentali però si osservano comunque rispetto all'effetto di genere dei soggetti sullo IAT-corpi, indipendentemente dalla condizione di stimolazione con tDCS. In particolare si nota che ne genere femminile l'atteggiamento implicito verificato nello IAT-corpi è in realtà invertito, rispetto all'ipotesi della presenza di un forte *weight stigma*, che per le donne che porterebbe a discriminare e rifiutare un corpo sovrappeso. Questo dato curioso ha però alcune possibili spiegazioni; la prima riguarda il tipo di materiale utilizzato nel test, infatti le immagini dei corpi sono state create con un programma al computer che ha prodotto rappresentazioni estreme in entrambe le direzioni, sottopeso e sovrappeso. Ne sono risultati in tal modo corpi magri e grassi, ma evidentemente non desiderabili, cosicché è possibile che le donne, durante il compito di categorizzazione, non abbiano associato concetti positivi con corpi molto magri proprio perché non desiderabili. Inoltre la differenza tra i corpi creati al computer e il corpo umano potrebbe aver eliminato l'effetto del *weight stigma*: in altri studi, infatti, si erano utilizzate o le immagini del corpo della partecipante o quelle di altre donne, familiari e non (Cazzato, 2014). Un'ulteriore conferma a questa spiegazione *sull'inversione di atteggiamento è data dall'analisi dei tempi di reazione, in cui si rileva maggior lentezza nelle femmine rispetto ai maschi nelle risposte allo IAT-corpi nel blocco congruente*. Ciò indica che l'associazione sottopeso-positivo e sovrappeso-negativo non è in linea con l'atteggiamento implicito delle partecipanti, che di conseguenza impiegano più tempo rispetto ai maschi a categorizzare correttamente.

Un'ulteriore spiegazione di questo fenomeno prende spunto da uno studio (Ahern et al., 2008) condotto su studentesse inglesi che mostrava la correlazione tra l'ideale di magrezza estrema e l'atteggiamento implicito verso il peso: ideale di estrema magrezza e attributi positivi risultavano associati solamente in donne che riportano consistenti sintomi di disturbi alimentari come un elevato impulso a dimagrire; inoltre la correlazione tra i sintomi e i risultati dello IAT risulta più forte nei soggetti che ritengono la moda come un'importante fonte di informazione per la bellezza.

Dai risultati emerge quindi come queste aree siano implicate con i meccanismi ipotizzati, legati alla modulazione della scelta alimentare e della valenza della propria immagine corporea, ma necessitano di protocolli sperimentali basati sulla TMS per la loro valutazione, mentre è evidente come la tDCS rappresenti una metodica maggiormente utilizzabile nel contesto clinico rispetto a quello sperimentale.

## Capitolo 8

### Conclusioni

In letteratura è stato chiarito il ruolo della PFC nei processi che riguardano le funzioni esecutive, la motivazione e la personalità. In particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) si attiva in compiti che richiedono una componente esecutiva, mentre la corteccia prefrontale ventro-mediale (mPFC) si attiva in compiti con una valenza affettiva. Lesioni orbitofrontali hanno mostrato profondi cambiamenti nel comportamento e nella personalità.

Meno chiaro, invece, è il ruolo della PFC nella rappresentazione, nei comportamenti e negli atteggiamenti impliciti verso il cibo. I primi dati, provenienti da trattamenti rTMS su pazienti bulimiche, indicavano come area target la dlMPC (Hausmann *et al.*, 2004; Walpoth *et al.*, 2008; Van den Eynde *et al.*, 2010), ma i trattamenti non ottenevano risultati duraturi. Altri studi di neuroimmagine sui disturbi alimentari hanno suggerito anomalie strutturali e funzionali della mPFC (Muhlau *et al.*, 2007; Schafer *et al.*, 2010; Joos *et al.*, 2011; Downar *et al.*, 2012). Proprio il risultato sorprendente ottenuto in uno di questi studi (Downar *et al.*, 2012) ha suggerito di indagare il ruolo di quest'area negli atteggiamenti verso il cibo. *La TMS-mPFC ha modulato in modo selettivo lo IAT-cibo, incrementando le preferenze implicite per i cibi gustosi nel gruppo di soggetti più controllati (NEF)*. Questi dati, quindi, sembrerebbero supportare il ruolo della mPFC come area critica nel monitoraggio delle preferenze verso il cibo; inoltre il fatto che non tutti i soggetti, ma solo quelli del gruppo NEF subissero una modulazione, sembrerebbe evidenziare l'importanza di considerare le differenze individuali negli studi sui comportamenti alimentari, sia in soggetti sani che patologici.

Lo studio illustrato ha dimostrato che le caratteristiche personali di un soggetto, quali tratti depressivi, impulsività, rischio di sviluppare disturbi alimentari, dismorfismo corporeo e nevroticismo correlano sempre con lo svolgimento del compito implicito sul cibo e sul sé (IAT-cibo e IAT-autostima), ma non con lo IAT-fiori. Inoltre, lo studio ha mostrato che alcune caratteristiche, in particolare depressione, impulsività e il grado di sintomi psicologici che causano sofferenza, correlavano con lo svolgimento degli IAT, solo nella condizione con TMS-mPFC.



Questi risultati preliminari sul rapporto tra test espliciti ed impliciti, indicano la possibilità che alcune caratteristiche cliniche di un soggetto possano mediare i suoi atteggiamenti impliciti verso il cibo, l'effetto della TMS-mPFC sulle risposte cognitive a specifici stimoli e in generale l'attività prefrontale.

Dati questi risultati appare necessario quindi poter approfondire tali studi prendendo in considerazione le variabilità individuali nella scelta alimentare, la variabilità personologica, la presenza dei disturbi alimentari ed utilizzare tecniche sperimentali che possano andare ad implementare le procedure cliniche (Stimolazione transcranica a Corrente Continua, tDCS).

La possibilità, quindi, di utilizzare tecniche biologiche per i Disturbi del Comportamento Alimentare, avente in questo studio un suo ulteriore fondamento, fornisce ai clinici uno strumento di cura aggiuntivo, incrementando così i possibili livelli di cura per queste pazienti. Avremo perciò possibilità di intervento sul piano biologico, psicofarmacologico, psicoterapico e nutrizionale, e una nuova sfida, quindi, nella loro fruttuosa integrazione.

## Capitolo 9

### Bibliografia

- Ahern, A.L., Bennett, K.M & Hetherington, M.M. (2008). Internalization of the ultra-thin ideal: Positive implicit associations with underweight fashion models are associated with drive for thinness in young women. *Eating Disorders*, 16(4), 294-307.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders-5<sup>th</sup> Edition. American Psychiatric Publishing.
- Anderluh M, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Collier D, Treasure J. (2008). Lifetime course of eating disorders: Design and validity testing of a new strategy to define the eating disorders phenotype. *Psychol Med*, 39:105–114.
- Barratt, E. S. (1994). Impulsiveness and aggression. In J. Monahan & H. J. Steadman (Eds.), *Violence and mental disorder: Developments in risk assessment* (pp. 61–79).
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *The Journal of Neuroscience* 26(19), 5160–6. doi:10.1523/JNEUROSCI.0350-06.2006
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, M. G. (1998). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 5, 77-100.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -I and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588–97.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T., & Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesion. *Journal of Neurology*, 127, 1108-1126.
- Bertinetto, P., Burani, C., Laudanna, A., Marconi, L., Ratti, D., Rolando, C., & Thornton, A. M. (2005). *Corpus e Lessico di Frequenza dell'Italiano Scritto (CoLFIS)*.
- Bevelander, K. E., Anschütz, D. J., Creemers, D. H. M., Kleinjan, M., Engels, R.C. M. E. (2013). The role of explicit and implicit self-esteem in peer modeling of palatable food intake: a study on social media interaction among youngsters. *PlosOne*,

8, e 72481.

Bird G., Silani G., Brindley R., White S., Frith U., Singer T. (2010). Empathic brain responses in insula are modulated by level of alexithymia but not autism. *Brain*, 133, 1515-1525.

Blechert, J., Goltsche, J. E., Herbert, B. M., Wilhelm, F. H. (2013). Eat your troubles away: Electrocortical and experiential correlates of food image processing are related to emotional eating style and emotional state. *Biological Psychology*, 96, 94-101.

Bowers, W. A. (2001). Basic principles for applying cognitive-behavioral therapy to anorexia nervosa. *Psychiatric Clinics of North America*, 24, 293- 303.

Brooks, S. J., O'Daly, O., Uher, R., Friederich, H., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R., Schio, H. B., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2012). Thinking about Eating Food Activates Visual Cortex with Reduced Bilateral Cerebellar Activation in Females with Anorexia Nervosa: An fMRI Study. *Plosone*, 7.

Bulik C, Sullivan PF, Fear J, Pickering A. (1997). Predictors of the development of bulimia nervosa in women with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Disease*, 185:704–707.

Cattaneo, Z., Mattavelli, G., Platania, E., & Papagno, C. (2011). The role of the prefrontal cortex in controlling gender-stereotypical associations: a TMS investigation. *NeuroImage*, 56(3), 1839-1846.

Cazzato, V., Mian, E., Serino, A., Mele, S., & Urgesi, C. (2014). Distinct contributions of extrastriate body area and temporoparietal junction in perceiving one's own and others' body. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 15(1), 211-228.

Chen H. & Jackson T. (2008). Prevalence and sociodemographic correlates of eating disorder endorsements among adolescents and young adults from China. *Eur Eat Disord Rev*, 16: 375–85.

Clark, L. A., Simms, L. J., Wu, K. D., & Casillas, A. (in press). Manual for the Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality. Minneapolis: University of Minnesota Press.

Cloninger, C.R. (1999). *The Temperament and Character Inventory—Revised*. Center for Psychobiology of Personality, Washington University, St Louis, MO

- Conner, T., & Barrett, L. F. (2005). Implicit self-attitudes predict spontaneous affect in daily life. *Emotion*, 4, 476-488.
- Couturier, J., & Lock, J. (2006). What is recovery in adolescent anorexia nervosa? *International Journal of Eating Disorders*, 39, 550-555.
- Crescentini, C., Aglioti, S. M., Fabbro, F., Urgesi, C. (2014). Virtual lesions of the inferior parietal cortex induce fast changes of implicit religiousness/spirituality. *Cortex*, 54, 1-15.
- Cserjesi, R., Vermeulen, N., Luminet, O., Marechal, C., Nef, F., Simon, Y., et al. (2010). Explicit vs. implicit body image evaluation in restrictive anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 175, 148-153
- Cumella, E. J., Wall, D., & Kerr-Almeida, N. (2000). MMPI-2 in the inpatient assessment of women with eating disorders. *Journal of personality assessment*, 75(3), 387-403.
- Delvenne V., Goldman S., DeMaertelaer V., & Lotstra F. (1999). Brain glucose metabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography. *Int J Eat Disord*, 25, 29-37.
- Derogatis, L.R. (1994). *Symptom Checklist-90-R: Administration, scoring, and procedures manual* (3rd ed.). Minneapolis, MN: National Computer Systems.
- Dijksterhuis, A. (2004). I like my-self but I don't know why: enhancing implicit self-esteem by subliminal evaluative conditioning. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86(2), 345-355.
- Downar, J., Sankar, A., Giacobbe, P., Woodside, B., & Colton, P. (2012). Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: a case report. *Frontiers in psychiatry*, 3.
- Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., & Kanwisher, N. (2001). A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science*, 293(5539), 2470-2473.
- Dozois, D. J. A., Dobson, K. S., & Ahnberg, J. L. (1998). A Psychometric Evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment*, 10, 83-89.
- Drevets, W., C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression:

- implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11, 240–249.
- Eckert ED, Halmi KA, Marchi P, Grove W, Crosby R. (1995). Ten-year follow-up of anorexia nervosa: Clinical course and outcome. *Psychol Med*, 25:143–156.
- Edmiston, P. & Lupyan, G. (2013). Verbal and Nonverbal Cues Activate Concepts Differently, at Different Times. In M. Knauff, M. Pauen, N. Sebanz, & I. Wachsmuth (Eds.), *Proceedings of the 35th Annual Conference of the Cognitive Science Society*(pp. 2243-2248). *Austin, TX: Cognitive Science Society.*
- Fairburn, C. G., Cooper, Z., & O'Connor, M. E. (2008). *Eating Disorder Examination* (Edition 16.0D). In C. G. Fairburn (Ed.), *Cognitive behavior therapy and eating disorders* (pp. 265–308). New York, NY: Guilford Press.
- Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. (2006). Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39, 87–100.
- Franck, E., De Raedt, R., & De Houwer, J. (2008). Activation of latent self schemas as a cognitive vulnerability factor for depression: the potential role of implicit self-esteem. *Cognition and Emotion*, 22, 1588–1599.
- Frank, S., Laharnar, N., Kullmann, S., Veit, R., Canova, C., Hegner, Y. L., Fritsche, A., Preissl, H. (2010). Processing of food pictures: influence of hunger, gender and calorie content. *Brain Research*, 1350, 159-166.
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S.,Tome, F. A. M., Nitsche, M.A., Mecca, T., Macedo,E. C., Pascual-Leone, A., Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, 51, 34-41.
- Führer, D., Zysset, S., Stumvoll, M. (2008). Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity*, 16, 945-950.
- Gabbard, G. O. (1995). *Psichiatria psicodinamica*. Raffaello Cortina Editore.
- Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M (2005) Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2920–2926

- Garner, D.M. (2004). *Eating Disorder Inventory-3 professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Goldman, R. L., Borekardt, J. J., Frohman, H. A., O'Neil, P. M., Madan, A., Campbell, L. K., Budak, A., George, M. S. (2011). 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*, 56(3), 741-746.
- Greenwald, A. G., & Farnham, S. D. (2000). Using the implicit association test to measure self-esteem and self-concept. *Journal of personality and social psychology*, 79(6), 1022.
- Greenwald, A. G., McGhee, D. E., & Schwartz, J. L. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *Journal of personality and social psychology*, 74(6), 1464.
- Greenwald, A. G., Nosek, B. A., & Banaji, M. R. (2003). Understanding and using the implicit association test: I. An improved scoring algorithm. *Journal of personality and social psychology*, 85(2), 197.
- Hanlon, C. A., Canterberry, M., Taylor, J. A., DeVries, W., Li, X., Brown, T. R., & George, M. S. (2013). Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: a pilot study. *Plosone*, 8.
- Hansell, J., & Damour, L. (2007). *Abnormal Psychology*. John Wiley & Sons, Inc.
- Hare, T.A., Camerer, F., Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324 (5927), 646-648.
- Hathaway, S. R., & McKinley, J. C. (1983). *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory manual*. New York: Psychological Corporation.
- Hausmann, A., Mangweth, B., Walpoth, M., Hoertnagel, C., Kramer-Reinstadler, K., Rupp, C. I., and Hinterhuber, H. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7, 371–373.

- Hebebrand, J., & Bulik, C. M. (2011). Critical Appraisal of the Provisional DSM-5 Criteria for Anorexia Nervosa and an Alternative Proposal. *International Journal of Eating Disorders*, 44, 665-678.
- Himmerich H, Schonknecht P, Heitmann S, Sheldrick AJ (2010) Laboratory parameters and appetite regulators in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract* 16:82–92
- Hoek, H. W., & Van Hoeken, D. (2003). Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *International Journal of eating disorders*, 34(4), 383-396.
- Hoffmeister, K., Teige-Mocigemba, S., Blechert, J., Klauer, K. C., & Tuschen-Caffier, B. (2010). Is implicit self-esteem linked to shape and weight concerns in restrained and unrestrained eaters? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 41, 31–38.
- Hofmann, W., Rauch, W., & Gawronski, B. (2007). And deplete us not into temptation: Automatic attitudes, dietary restraint, and self-regulatory resources as determinants of eating behavior. *Journal of Experimental Social Psychology*, 43(3), 497-504.
- Hollmann, M., Hellrung, L., Pleger, B., Schlögl, H., Kabisch, S., Stumvoll, M., Villringer, A., Horstmann, A. (2012). Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food. *International Journal of Obesity*, 36, 648-655.
- Joos, A., Saum, B., Zeeck, A., Perlov, E., Glauche, V., Hartmann, A., Freyer, T., Sandholz, A., Unterbrink, T., Elst, L. T., Tuscher, O. (2011). Frontocingular dysfunction in bulimia nervosa when confronted with disease-specific stimuli. *European Eating Disorder Review*, doi: 10.1002/erv.1150.
- Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., Paulus, M. (2011). Neurocircuitry of eating disorders. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 6, 37–57.
- Khedr, E. M., Elfetoh, N. A., El Bieh, E., Ali, A. M., & Karim, A. A. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 44, 291–299. doi:10.3233/RNN-140392

- Killgore, W. D., Young, A. D., Femia, L. A., Bogorodzki, P., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. A. (2003). Cortical and limbic activation during viewing of high-versus low-calorie foods. *Neuroimage*, *19*(4), 1381-1394.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656–660
- Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB (2001) Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 14:101–104
- Krug, I., Root, T., Bulik, C., Granero, R., Penelo, E., Jiménez-Murcia, S., & Fernández-Aranda, F. (2011). Redefining phenotypes in eating disorders based on personality: a latent profile analysis. *Psychiatry research*, *188*(3), 439-45. Elsevier Ltd.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Kim, Y. H., Nobre, A. C., Mesulam, M. M. (2001). Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behavioural Neuroscience*, *115*, 493-500.
- Luca, M., Giannini, M., Goria, A., & Littleton, H. (2011) Measuring dysmorphic concern in Italy: Psychometric properties of the Italian Body Image Concern Inventory (I-BICI) *Body Image* 8, 301–305.
- Lupyan, G. & Thompson-Schill, S.G. (2012). The evocative power of words: activation of concepts by verbal and nonverbal means. *Journal of Experimental Psychology: General*, *141*(1), 170.
- Lyke, J. A., & Spinella, M. (2003). Associations among Aspects of Impulsivity and Eating Factors in a Nonclinical Sample. *International Journal of Eating Disorders* *36*(2), 229-233.
- Mantovani, A. (2012). Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, *29*(10), 883-890.



- Martin, L. E., Holsen, L. M., Chambers, R. J., Bruce, A. S., Brooks, W. M., Zarcone, J. R., ... Savage, C. R. (2010). Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity*, *18*(2), 254–60. doi:10.1038/oby.2009.220
- Mattavelli, G., Zuglian, P., Dabroi, E., Gaslini, G., Clerici, M., & Papagno, C. (2015). Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal cortex modulates implicit attitudes towards food. *Appetite*, *89*, 70-76.
- Mcclelland, J., Bozhilova, N., Campbell, I., & Schmidt, U. (2013). A Systematic Review of the Effects of Neuromodulation on Eating and Body Weight: Evidence from Human and Animal Studies. *European Eating Disorders Review*, *21*, 436–455. doi:10.1002/erv.2256
- Mesulam M. & Mufson E. (1988). The insula of Reil in man and monkey. In E.G. Jones & A. Peters (Eds.) *Cerebral Cortex* (pp. 219-220). New York: Association and Auditory Cortex Plenum Press.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1783–1793.
- Mohr, H. M., Roder, C., Zimmermann, J., Hummel, D., Negele, A., & Grabhorn, R. (2011). Body image distortions in bulimia nervosa: investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *Neuroimage*, *56*, 1822-1831.
- Moran, J. M., Heatherton, T. F., Kelley, W. M. (2009). Modulation of cortical midline structures by implicit and explicit self-relevance evaluation. *Social Neuroscience*, *4*, 197-211.
- Muhlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M.H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschlager, A.M., Zimmer, C., Nummemann, S. (2007). Graymatter decrease of the anterior cingulated cortex in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *164*, 1850-1857.
- Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, Kamiji MM, Asakawa A, Inui A (2008) Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* *64*: 252–255
- Naruo, T., Nakabeppu, Y., Deguchi, D., Nagai, N., Tsutsui, J., Nakajo, M., & Nozoe,

- S. S. (2001). Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry*, 1-2.
- Nitsche M. A., Cohen L. G., Wassermann E. M., Priori A., Lang N., Antal A., Paulus W., Hummel F., Boggio P. S., Fregni F., Pascual-Leon A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1.
- Noordenbos, G. (2011). When Have Eating Disordered Patients Recovered and What Do the DSM- IV Criteria Tell About Recovery? *Eating Disorders*, 19(3), 234-245.
- Nunn, K., Frampton, I., Fuglset, T. S., Törzsök-Sonnevend, M., & Lask, B. (2011). Anorexia nervosa and the insula. *Medical hypotheses*, 76(3), 353-7.
- Nunn, K., Frampton, I., Gordon, I., & Lask, B. (2008). The Fault Is Not in Her Parents but in Her Insula — A Neurobiological Hypothesis of Anorexia Nervosa. *Eating Disorders*, 360, 355-360.
- OPD Task Force, (2006). *OPD-2 Diagnosi Psicodinamica Operazionalizzata. Manuale per la diagnosi e la pianificazione del trattamento*. Trad. it. a cura di M. Conte, E. Fava, A. Ferrari, S.P. Papini e P. Zuglian (2009). Franco Angeli: Milano.
- Papies, E. K., Stroebe, W., Aarts, H. (2009). Who likes it more? Restrained eaters' implicit attitudes towards food. *Appetite*, 53, 279-87.
- Park, R. J., Godier, L. R., & Cowdrey, F. a. (2014). Hungry for reward: How can neuroscience inform the development of treatment for Anorexia Nervosa? *Behaviour Research and Therapy*, 62, 47–59. doi:10.1016/j.brat.2014.07.007
- Petrovich, G. D. (2011). Learning and the motivation to eat: Forebrain circuitry. *Physiology & behavior*, 104(4), 582-9.
- Phillips, M., Young, A., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389, 495–498.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, 72(4), 208-214.
- Preti, A., Girolamo, G. D., Vilagut, G., Alonso, J., Graaf, R. D., Bruffaerts, R., Demyttenaere, K., et al. (2009). The epidemiology of eating disorders in six European

countries: results of the ESEMeD-WMH project. *Journal of psychiatric research*, 43(14), 1125-32.

Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (2011). Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment respons. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 577-585.

Roefs, A., Jansen, A. (2002). Implicit and explicit attitudes toward high-fat foods in obesity. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 517-521.

Roefs, A., Stapert, D., Isabella, L. A. S., Wolters, G., Wojciechowski, F., Jansen, A. (2004). Early associations with food in anorexia nervosa patients and obese people assessed in the affective priming paradigm. *Science direct, Eating Behaviour*, 6, 151-163.

Romero Lauro, L. J., Rosanova, M., Mattavelli, G., Convento, S., Pisoni, A., Opitz, A., Bolognini, N. & Vallar, G. (2014). TDCS increases cortical excitability: Direct evidence from TMS-EEG. *Cortex*, 58, 99–111. doi:10.1016/j.cortex.2014.05.003

Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Rotondo, F., Scheithauer, B. W., Syro, L. V, Rotondo, A., & Kovacs, K. (2011). Pituitary immunoexpression of ghrelin in anorexia nervosa. *Pituitary*, 12(4), 533–8. doi:10.1007/s11102-011-0364-6

Sang Soo, C. (2013). Morphometric correlation of impulsivity in medial prefrontal cortex. *Brain Topogr*, 26(3), 479-87.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J., M., & Baxter, L., R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 35, 26–37.

Schafer, A., Vaitl, D., Schienle, A. (2010). Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimagine*, 50, 639-643.

Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-Eating Disorder: Reward Sensitivity and Brain Activation to Images of Food. *Biological Psychiatry*, 65, 654–661.

- Schmitz, T. W., & Johnson, S. C. (2006). Self-appraisal decisions evoke dissociated dorsal-ventral MPFC networks. *NeuroImage*, 30, 1050-1058.
- Shelley, B., & Trimble, M. (2004). The insular lobe of Reil—its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans—a review. *World Journal of Biological Psychiatry*, 5, 176–200.
- Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N (2003) Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 9:774– 778
- Silvanto, J., Pascual-Leone, A., 2008. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 21 (1), 1–10
- Spring, V. L., Bulik, C. M. (2014). Implicit and explicit affect toward food and weight stimuli in anorexia nervosa. *Eating behaviors*, 15, 91-94.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and a review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385–395.
- Steinhausen, H-C. (2002) The outcome of Anorexia Nervosa in the 20<sup>th</sup> Century. *Am J of Psychiatry*, 159: 1284-1293.
- Steinhausen, H.-C., & Weber, S. (2009). The outcome of bulimia nervosa: findings from one-quarter century of research. *The American journal of psychiatry*, 166(12), 1331-41.
- Strober M, Freeman R, Morrell W. (1997). The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord*, 22:339.
- Tang, D.W., Fellowsa, L.K., Smalld, D.M., Daghera, A. (2012). Food and drug cues activate similar brain regions: A meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & Behavior*, 106, 317–324.

Thompson-Brenner, H., & Westen, D. (2005). Personality subtypes in eating disorders: validation of a classification in a naturalistic sample. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 186, 516-24.

Thompson-Brenner, H., Eddy, K. T., Satir, D. a, Boisseau, C. L., & Westen, D. (2008). Personality subtypes in adolescents with eating disorders: validation of a classification approach. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 49(2), 170-80.

Treasure, J., Claudino, A. M., & Zucker, N. (2010). Eating disorders. *Lancet*, 375, 583–593.

Trummer M., Eustacchio S., Unger F., Tillich M., & Flaschka G. (2002). Right hemispheric frontal lesions as a cause for anorexia nervosa report of three cases. *Acta Neurochir*, 144, 797–801

Uher, R., Murphy, T., Brammer, M. J., Dalgleish, T., Phillips, M. L., Virginia W., Andrew, C. M., Williams, S. C. R., Campbell, I. C., Treasure, J. (2004). Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1238-1246.

Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S. V., Treasure, J., Campbell, I. C., ... & Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biological psychiatry*, 58(10), 840-842.

Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I., Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological psychiatry*, 67, 793-795.

Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *European Psychiatry*, 28(2), 98-101.

Van der Laan, L. N., De Ridder, D. T. D., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. (2011). The first taste is always with the eyes: a meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *Neuroimage*, 55(1), 296-303.

- Vartanian, L. R., Polivy, J., & Herman, C. P. (2004). Implicit cognitions and eating disorders: Their application in research and treatment. *Cognitive and Behavioral Practice, 11*(2), 160-167.
- Vohs, K.D., Voelz, Z.R., Pettit, J.W., Bardone, A.M., Katz, J., Abramson, L.J., Heatherton, T.F., Joiner, T.E. (2001). Perfectionism, Body Dissatisfaction, And Self-esteem: An Interactive Model of Bulimic Symptom Development. *Journal of Social and Clinical Psychology, 20*, No. 4
- Walpoth, M., Hoertnagl, C., Mangweth-Matzek, B., Kemmler, G., Hinterholz, J., Conca, A., and Hausmann, A. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother. Psychosom. 77*, 57–60
- Ward A., Tiller J., Treasure J., & Russell G. (2000). Eating disorders: psyche or soma? *Int J Eat Disord, 27*, 279–287.
- Westen, D., & Harnden-Fischer, J. (2001). Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between axis I and axis II. *The American journal of psychiatry, 158*(4), 547-62.
- Widdows, K. C., & Davis, N. J. (2014). Ethical considerations in using brain stimulation to treat eating disorders. *Frontiers in behavioral neuroscience, 8*.
- Wildes, J. E., Marcus, M. D., Crosby, R. D., Ringham, R. M., Dapelo, M. M., Gaskill, J. a, & Forbush, K. T. (2011). The clinical utility of personality subtypes in patients with anorexia nervosa. *Journal of consulting and clinical psychology, 79*(5), 665-74.
- Zuccarino, M. L., Zuglian, P., Magni, M., Rossetti, A., Manna, G., Gentile, M. G., ... Fava, E. D. (2012). Eating Disorder Subtypes in a Young Female Sample Using the Operationalized Psychodynamic Diagnosis System : Preliminary Results. *Adolescent Psychiatry, 2*, 333–344.
- Zuglian P., Papini S.P., Conte M., Fava E., Ferrari A. (2011). Diagnosi Psicodinamica Operazionalizzata. Presupposti teorici, descrizione del sistema e applicazioni dello strumento. *Psichiatria di comunità*.

Ringrazio tutti coloro che hanno lavorato con me a questo progetto. In particolare Giulia, senza il cui contributo non sarei mai riuscito a farlo, e Silvia, per la sua amorevole presenza e la sua fiducia.