

UNIVERSITY OF MILANO-BICOCCA

Department of Psychology

Thesis submitted for the Degree of Doctor of Experimental Psychology, Linguistics and Cognitive
Neuroscience

XXVII Cycle: 2012-2015

Cervelletto e memorie traumatiche:

Un'ipotesi neuro-funzionale sul Disturbo Post Traumatico da Stress e sulla terapia EMDR



PhD candidate

Thomas Borsato

Supervisor

Prof. Angelo Maravita

INDICE

PREFAZIONE	5
1. IL DISTURBO POST TRAUMATICO DA STRESS (PTSD)	7
1.1 PSICOFISIOLOGIA DEL PTSD	8
1.2 MODELLO DEL PTSD	9
1.3 CONDIZIONAMENTO ALLA PAURA	10
1.4 PTSD NEUROIMAGING STRUTTURALE	10
1.5 PTSD NEUROIMAGING FUNZIONALE	11
1.6 CONCLUSIONI	12
2. UN CERVELLETTO NON SOLO MOTORIO	13
2.1 INTRODUZIONE	13
2.2 CERVELLETTO E CAPACITÀ DI APPRENDIMENTO	14
2.3 CERVELLETTO MEMORIA E CONDIZIONAMENTO ALLA PAURA	15
2.4 MODELLO DI CONTROLLO CEREBELLARE DEI PROCESSI MENTALI	17
2.5 FOCUS SULLE FUNZIONI COGNITIVE ED EMOTIVE DEL CERVELLETTO	20
2.5.1 FUNZIONI COGNITIVE	20
2.5.2 FUNZIONI EMOTIVE	21
2.6 CONNESSIONI CEREBELLARI CON LE AREE ASSOCIATIVE NEOCORTICALI	22
2.7 STUDI DI NEUROIMAGING	23
2.8 CERVELLETTO E MODULAZIONE DEL DOLORE	24
2.9 CERVELLETTO E DISFUNZIONI EMOTIVE	24
2.10 MODULAZIONE DELLE FUNZIONI CEREBELLARI TRAMITE TDCS E TMS	26
3. TERAPIA DEL PTSD: L'EMDR	29
3.1 INTRODUZIONE	29
3.2 STUDI SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO EMDR RISPETTO AD ALTRI INTERVENTI	30
3.3 EMDR	31
3.4 LE OTTO FASI PROTOCOLLO EMDR	33
3.5 IPOTESI SUL MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO DEL TRATTAMENTO EMDR	35
4. EFFETTO DELLA TDCS CEREBELLARE SULLE EMOZIONI ESPLICITE ED IMPLICITE	39
4.1 INTRODUZIONE	39
4.2 TDCS	39
4.3 CERVELLETTO LIMBICO	40
4.3.1 IL CERVELLETTO E I DISTURBI PSICHIATRICI	42
4.3.2 CERVELLETTO E TDCS	43
4.4 CORTECCIA PREFRONTALE VENTROLATERALE (VLPFC)	44

4.4.1 RVL PFC ED EMOZIONI	45
4.4.2 RVL PFC E TDCS	46
4.5 Lo studio	48
4.5.1 INDICI FISIOLGICI	48
4.5.2 CONDUTTANZA CUTANEA E AREE CEREBRALI	50
4.5.3 METODOLOGIA	51
4.5.4 PARTECIPANTI	52
4.5.5 PARAMETRI TDCS	52
- TDCS CEREBELLARE	53
- TDCS RVL PFC	53
4.5.6 MISURE FISIOLGICHE	54
4.5.7 MISURE SELF REPORT	54
- IES-R (IMPACT OF EVENT SCALE-REVISED)	54
- IES RIADATTATO	55
- POMS (PROFILE OF MOOD STATES)	56
4.5.8 PROCEDURA	56
4.6 ANALISI E RISULTATI	58
4.6.1 ANALISI DATI COMPORTAMENTALI	59
4.6.2 ANALISI INDICI FISIOLGICI	63
4.7 DISCUSSIONE	66
5. TERAPIA DEL PTSD ATTRAVERSO TDCS CEREBELLARE	71
5.1 INTRODUZIONE	71
5.2 DISTURBO POST TRAUMATICO DA STRESS (PTSD): IMPLICAZIONI CEREBELLARI	72
5.3 TRATTAMENTO DEL PTSD	74
5.4 OBIETTIVI DI RICERCA	75
5.5 METODOLOGIA	76
5.5.1 SOGGETTI	76
5.5.2 MISURE ESPLICITE	76
- IES-R	77
- SCL 90-R	77
5.5.3 MISURE FISIOLGICHE	78
5.5.4 PROTOCOLLO TDCS	79
5.5.5 PROCEDURA	79
- PRIMO INCONTRO	79
- SECONDO INCONTRO	80
- TERZO INCONTRO	80
- QUARTO INCONTRO	81
- QUINTO INCONTRO	81
5.5.6 ANALISI	82
5.6 RISULTATI	82
5.6.1 IES-R	82
5.6.2 SCL 90 R	84
5.6.3 MISURE FISIOLGICHE	84
5.6.4 GRUPPO SHAM	85

5.6.5 FOLLOW-UP	86
5.6.5 CONFRONTO TRA TDCS, EMDR E CBT –TF	87
5.7 DISCUSSIONE	88
6. CONCLUSIONI GENERALI	93
<hr/>	
BIBLIOGRAFIA	101
APPENDICE	136

Prefazione

La psicoterapia si pone come obiettivo generale la cura dei disturbi psichici attraverso l'utilizzo primario di un'interazione comunicativa tra terapeuta e paziente. Forse proprio la complessità di quest'interazione ha permesso il fiorire di numerosi approcci volti alla modifica delle percezioni e dei comportamenti disadattativi di un individuo. Le variabili in gioco, elaborate in modelli diversi a seconda delle differenti scuole di pensiero, sono difficilmente controllabili, specie se ci concentriamo sul concetto di relazione. Nonostante ciò la possibilità che ci potessero essere strade più semplici in grado di portare ad una modifica del comportamento e delle percezioni non ha mai smesso di attrarmi e di guidarmi nelle mie ricerche in questi anni di dottorato.

In un primo momento è stato per me necessario rivedere i pregiudizi ormai formati di psicoterapeuta ipnotista. Il primo focus delle mie ricerche si è fondato sul tema della relazione, "la madre" di tutte le variabili intervenienti allorché ci si pone l'obiettivo di modificare il comportamento di un'altra persona. In una prima ricerca effettuata su venti soggetti che presentavano ansia di tratto ho avuto modo di constatare che non vi era un vantaggio significativo dell'ipnosi (effettuata dalla diade terapeuta-paziente) rispetto all'autoipnosi (effettuata solo dal paziente). Dopo sei sedute la diminuzione della sintomatologia ansiosa era pressoché equivalente nei due gruppi.

Una seconda ricerca, che ha coinvolto 40 soggetti, ha poi rilevato che nel guidare un soggetto verso lo stato ipnotico una registrazione non differisce in modo significativo da un'induzione ipnotica dal vivo. Questo significava che la capacità di entrare in ipnosi non ha come prerogativa la relazione, ma una capacità soggettiva di concentrazione ed assorbimento.

Il focus si è quindi rivolto, in una prospettiva riduzionista, verso quei metodi auto-ipnotici (in cui l'intervento della variabile relazione era minimo) in grado di creare in un soggetto un cambiamento dello stato di attivazione fisiologica, o della soglia percettiva del dolore. In particolare è stata considerata l'autosuggestione, ovvero la modifica di un proprio stato psicofisiologico attraverso delle istruzioni coscienti che il soggetto dava a se stesso, come la ripetizione di una frase o l'immaginazione di uno stato di cose.

Attraverso alcuni studi abbiamo riscontrato effetti significativi della ripetizione di una frase in soggetti naïve sulla resistenza al dolore, sull'abbassamento dello stato di attivazione fisiologica, sulla resistenza fisica, sulla percezione del proprio corpo.

Se da un lato questi effetti sono stati ben documentati, d'altra parte, tuttavia, sono effetti transitori legati al momento dell'autosuggestione, essi possono essere utilizzati in terapia alla stregua di "farmaci

psicologici” che hanno effetti nel breve termine, ma che richiedono probabilmente, una pratica costante ed un impegno per avere effetti di nel lungo termine.

Riprendendo la definizione di psicoterapia come sistema di cura fondato sull'impiego di mezzi psichici conseguiti nell'ambito del rapporto d'interazione terapeuta-paziente e diretti essenzialmente a ricostituire o rafforzare l'efficienza funzionale della personalità: l'utilizzo di autosuggestioni soddisferebbe l'aspetto della cura, del rafforzamento della personalità, dipendente tuttavia dalla somministrazione di un farmaco psicologico, non sempre agevole da autosomministrarsi.

L'attenzione si è quindi rivolta alla definizione più ampia di terapia ovvero di cura con effetti a lungo termine non dipendenti dalla pratica: l'ambito psicologico considerato è stato quello della psicotraumatologia. Questa scelta è stata motivata da due ordini di ragioni: da un lato il disturbo post traumatico da stress (PTSD) è un disturbo la cui causa è generalmente conosciuta, dall'altro gli effetti di lungo termine della psicoterapia in quest'ambito sono molto ben documentati nella letteratura della terapia EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing).

L'evidenza era quindi che una terapia psicologica protocollata e breve era in grado di creare dei cambiamenti duraturi in un soggetto traumatizzato, quindi di modificare il suo comportamento e la sua percezione di sé e dell'ambiente in modo definitivo rispetto al trauma.

Due aspetti appaiono come fondamentali in questo metodo: il favorire le libere associazioni del paziente e contemporaneamente effettuare dei movimenti oculari bidirezionali sul piano orizzontale.

Il focus delle nostre ricerche si è concentrato sul tentativo di comprendere e quindi spiegare il meccanismo di funzionamento sia del PTSD che dell'EMDR. Le ipotesi di funzionamento di questa terapia sono, infatti, frammentate e non univoche.

Il presente lavoro di tesi verterà sulle ricerche effettuate in quest'ambito e proporrà un modello esplicativo che tenga conto delle conoscenze neurofisiologiche sull'argomento, così come delle evidenze empiriche raccolte.

1. Il Disturbo Post Traumatico da Stress (PTSD)

Il PTSD è l'unico disordine mentale maggiore che si può collegare ad una causa scatenante, tipicamente un evento che implica una minaccia a se stessi o ad altri ed induce una risposta di paura intensa, impotenza o terrore (Pitman et al 2012).

La causa scatenante, come suggerisce il nome stesso, è un trauma e Pierre Janet nel 1889 aveva postulato che sono le intense reazioni emotive che rendono un evento traumatico, interferendo con l'integrazione dell'esperienza negli schemi di memoria esistenti. Janet riteneva che l'intensità eccessiva dell'emozione relativa all'evento causasse una sua dissociazione dal piano cosciente della memoria ed una sua memorizzazione a livello di sensazioni viscerali (ansietà o panico) o di immagini visive (incubi e flashback). Inoltre osservò che le reazioni a stimoli che potessero in qualche modo ricordare la situazione traumatica erano le stesse che si erano attivate allorché la persona aveva subito l'evento traumatico. I pazienti erano incapaci di lasciare il passato alle spalle e buona parte della loro energia psichica era utilizzata al fine di tenere sotto controllo le emozioni disturbanti.

Sulla scia di Janet, prima Freud (1919) con l'idea di "fissazione fisica al trauma" poi Pavlov (1926) con la sua spiegazione degli effetti del trauma quali risultanti di alterazioni fisiologiche, l'aspetto implicito e corporeo del trauma venne continuamente sottolineato. In particolare Pavlov coniò il termine "reazione difensiva innata" a minacce ambientali, non solo reali ma anche semplicemente associate (stimoli condizionati).

Un'ampia letteratura più recente (APA 1994, Horowitz 1978, van der Kolk 1987) ha messo in luce come la risposta al trauma sia bimodale: l'iper-reattività, il continuo ri-esperimentare la situazione traumatica, coesistono con la paralisi psichica, con l'evitamento, con l'amnesia e l'anedonia. Questo secondo aspetto di paralisi sembra essere conseguenza del tentativo di modulare la spiacevolezza dell'iperattivazione attraverso un atteggiamento depressivo nei confronti delle esperienze e delle emozioni.

I criteri per effettuare una diagnosi di PTSD nel DSM V (www.DSVMV.org) riguardano infatti:

1. il fatto che una persona sia stata esposta a minaccia di morte o di serie lesioni o a violenza sessuale attuale o minacciata sia direttamente che indirettamente (per esempio quando coinvolge un familiare)
2. la presenza di sintomi intrusivi, ovvero l'evento viene ri-esperito in maniera involontaria
3. la presenza di un tentativo costante di evitare stimoli che possano ricordare il trauma
4. la presenza di alterazioni nell'umore e nelle cognizioni (ad esempio credenze negative su di sé)
5. la presenza di alterazioni nell'arousal e nella reattività
6. il fatto che i sintomi persistano per più di un mese
7. che vi sia un significativo stress dovuto ai sintomi o un funzionamento deteriorato

1.1 Psicofisiologia del PTSD

Più di 25 anni di ricerche psicofisiologiche sul PTSD, ed una recente meta-analisi hanno messo in luce la presenza in questo disturbo di un'abnorme risposta emozionale a elementi richiamanti il trauma, un'esagerata risposta di trasalimento, un'incapacità di estinzione (Pole 2007). Queste risposte possono essere suddivise in due categorie: la reazione a elementi associati al trauma e una generale iper-reattività agli stimoli ambientali.

Uno dei primi risultati ed anche quello maggiormente replicato, è stato il mettere in luce un'aumentata risposta del sistema nervoso autonomo, nei termini di una maggior frequenza cardiaca e conduttanza cutanea, sia verso suoni richiamanti il trauma (Keane et al. 1998) (come per esempio suoni di guerra) sia verso immagini mentali interne riguardanti l'evento (Pitman et al. 1987). Inoltre la reattività a questi stimoli correla con la severità dei sintomi (Kleim et al 2010). Queste reazioni all'evento o agli eventi traumatici perdura per anni e persino decenni, come se il tempo psicologico si fosse fermato a quel momento (Van der Kolk 1984). Esse non si limitano ad essere presenti nel momento in cui la persona incontra stimoli contestuali molto simili al contesto in cui ha sperimentato la minaccia, ma vengono generalizzate a stimoli avulsi dal contesto, o ad isolati elementi contestuali che fungono da attivatori del network associativo semantico dell'evento traumatico (Lang 1979). Questo dato potrebbe riflettere una sensibilizzazione del sistema nei confronti di stimoli "salienti", oppure un'incapacità, dovuta alla costante percezione di uno stato di emergenza, nell'elaborazione di nuovi stimoli ambientali.

Numerose ricerche documentano un'aumentata risposta di trasalimento in soggetti che presentano PTSD, tuttavia non è del tutto chiaro se sia una caratteristica della persona preesistente al trauma oppure una risposta appresa nei confronti degli stimoli associabili con il trauma od infine una sensibilizzazione generale del sistema nervoso (Pitman et al. 2012).

I sintomi di intrusività dell'esperienza traumatica associati al PTSD si possono leggere in un framework di condizionamento alla paura, invece l'ansia e l'iperattivazione potrebbero riflettere una sensibilizzazione generale del sistema nervoso (Pitman et al. 2012). Recentemente è stato dimostrato, attraverso studi che utilizzano la misura della conduttanza cutanea, che il PTSD è caratterizzato dall'incapacità di apprendere una risposta di estinzione o di mantenere questa risposta (Blechert 2007). Inoltre il PTSD è stato associato al fallimento della risposta di estinzione anche di secondo ordine, quando il soggetto veniva condizionato ad associare un nuovo stimolo neutro ad uno stimolo associato al trauma. Infine uno studio su gemelli ha messo in luce che questo fallimento nell'estinzione delle risposte di condizionamento, è molto probabilmente una caratteristica individuale appresa, piuttosto che una caratteristica biologica a priori, in quanto il comportamento dei gemelli mostrava differenze significative (Milad 2008).

1.2 Modello del PTSD

Il PTSD può essere teorizzato come un condizionamento alla paura, infatti per molti anni gli psicologi hanno ipotizzato che una condizione di ansia patologica potrebbe riflettere un'incapacità di estinzione della risposta di paura condizionata. Ad esempio Eysenck nel 1979 parla di un modello di condizionamento per le nevrosi in cui l'ansietà, le fobie, le compulsioni vengono descritte come reazioni condizionate che non si estinguono. Se teorizzato in questo modo, inoltre, la ricerca sul PTSD può avvalersi di tutte le ricerche effettuate in ambito di condizionamento alla paura soprattutto per quanto riguarda l'individuazione di tecniche per il suo trattamento (Holmes 2013).

Un aspetto particolare di questo parallelismo tra PTSD e framework del condizionamento riguarda il fatto che il soggetto traumatizzato tende a rispondere in modo simile sia alla minaccia in sé sia a stimoli che sono associati soggettivamente alla minaccia. In questo caso possiamo parlare di PTSD come di un particolare disturbo di memoria (Elzinga 2002) in cui può verificarsi che più stimoli siano associati alla medesima risposta condizionata, o che il soggetto generalizzi il frame di apprendimento della risposta condizionata. Si è notato, inoltre, che è presente una facilitazione, nei soggetti traumatizzati, ad acquisire nuove risposte di condizionamento alla paura (Lissek 2005).

Davis e colleghi (2010) fanno notare come sia maggiormente appropriato parlare di condizionamento di paura al contesto piuttosto che ad un determinato stimolo, in quanto secondo questo modello diviene maggiormente comprensibile la "paura sostenuta" percepita dai pazienti e lo stato di incertezza in cui si trovano al ripetersi di ricordi o situazioni che riattivino anche solo alcune delle caratteristiche del contesto nel quale è avvenuto il trauma, anche in assenza dello specifico stimolo che lo ha provocato.

1.3 Condizionamento alla paura

Sul filone di Davis, Maren e colleghi (2013) parlano di “cervello contestuale”, in riferimento al PTSD e al condizionamento alla paura. Il contesto secondo gli autori sarebbe l'insieme di circostanze intorno ad un evento, diversamente dagli stimoli discreti i contesti sono tipicamente multisensoriali, diffusi e continuamente presenti. I contesti possono essere spaziali ovvero formati da configurazioni di oggetti e caratteristiche di un posto, temporali, per esempio negli eventi che si ripetono con una determinata frequenza, interocettivi, come nel caso di stati ormonali o fisiologici, cognitivi, ovvero la rappresentazione mentale della relazione tra contesto e sicurezza, infine sociali e culturali, che sono quelli che ci permettono di comprendere ed interpretare il mondo nel quale viviamo.

Secondo gli autori quindi il PTSD rappresenterebbe una conseguenza della mancata estinzione della risposta di paura al contesto, ovvero un'inappropriata percezione del contesto attuale a favore di uno passato dove il trauma ha avuto luogo. Quest'ipotesi è avvalorata anche da uno studio (Milad 2009) che ha considerato pazienti PTSD e controlli ed ha messo in luce una sostanziale incapacità da parte del gruppo PTSD ad estinguere la paura condizionata. Le analisi di neuroimaging mettono in luce una ipoattivazione della corteccia prefrontale ventromediale ed, in relazione al contesto un'attività anomala dell'ippocampo, quasi a confermare il fatto che il PTSD inibisce la possibilità di riconoscere un nuovo contesto come sicuro. Fallendo quindi la flessibilità adattiva del riconoscere i contesti, i sintomi tenderebbero a persistere.

1.4 PTSD neuroimaging strutturale

Dalla maggior parte degli studi strutturali, in una recente revisione della letteratura, sono state identificate due aree principali che sembrano correlare con la presenza del PTSD: l'ippocampo e la corteccia frontale ventromediale (Pitman et al 2012). Entrambe queste aree negli studi sugli animali risultano danneggiate da stress cronico e nei PTSD tendono a presentare un volume minore. Tuttavia rimane dibattuto se questo dato nell'uomo sia una conseguenza del disturbo o sia una condizione pre-esistente indicante una predisposizione. Interpretando questo dato Pitman sostiene che l'ippocampo fallirebbe nel suo compito di interpretare nel modo corretto i segnali ambientali in grado di comunicare all'individuo una sensazione di sicurezza e la corteccia ventromediale fallirebbe nell'estinzione del segnale condizionato alla paura.

Baldacara, in uno studio su un campione di 82 soggetti, ha messo in luce che anche il cervelletto sembrerebbe presentare delle specificità strutturali e di dimensione collegate e collegabili al PTSD. In particolare sembrerebbe che soggetti che presentano un PTSD abbiano un volume cerebellare minore, ed in particolare che il volume del verme del cervelletto sia negativamente correlato con esperienze di vita traumatiche precoci (Baldacara 2011). L'autore ipotizza quindi come la presenza di traumi precoci nello

sviluppo possa costituire un fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di un PTSD in età adulta e per una riduzione di volume del cervelletto. Questa ipotesi trova riscontro nel lavoro di Bauer (2010) e colleghi che ha messo in luce come il volume del cervelletto risulti minore nei bambini che hanno subito deprivazioni gravi precocemente: gli autori ipotizzano che esperienze traumatiche precoci siano in grado di generare cambiamenti plastici a carico del verme del cervelletto

1.5 PTSD neuroimaging funzionale

Gli studi di neuroimaging funzionale effettuati attraverso la risonanza magnetica funzionale (fMRI) o la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno messo in luce un'attività alterata dell'amigdala, della corteccia prefrontale ventromediale, della corteccia del cingolo anteriore dorsale, così come dell'ippocampo.

L'amigdala ha un ruolo importante nella percezione del pericolo, nell'apprendimento della risposta alla paura e nella memoria di eventi salienti. Negli studi sul PTSD si registra spesso una iper attivazione di questa struttura in risposta non solo alla presentazione di stimoli collegabili all' evento traumatico (Liberzon 1999), ma anche a stimoli emotivamente negativamente rilevanti (Etkin 2007).

La corteccia prefrontale ventromediale mostra un'attivazione diminuita in soggetti con PTSD in risposta sia a stimoli collegati al trauma (Bremner 2005) sia a stimoli generici (Gold 2011). L'attivazione misurata in risposta a stimoli collegati al trauma correla negativamente con la severità dei sintomi riferiti dal paziente (Felmington 2007).

La corteccia del cingolo anteriore dorsale è coinvolta nella selezione di risposte, nell'individuazione dei segnali di errore, nella percezione del dolore e nell'apprendimento di risposte condizionate alla paura. L'attivazione di questa struttura è aumentata nei PTSD durante il condizionamento alla paura (Rougemont-Bouking 2011) e durante il richiamo dell'estinzione della risposta di paura (Milad 2009).

L'ippocampo è coinvolto nella codifica e nel riconoscimento di memorie episodiche e di stimoli ambientali (per esempio i contesti di apprendimento della paura). Si è verificata, infatti, una correlazione positiva tra ridotta attivazione ippocampale e difficoltà nel richiamare una risposta di estinzione (Bremner 2005).

Sulla base di queste evidenze i modelli sui circuiti neuronali del PTSD (Rauch 2006) ipotizzano che il disturbo perduri a causa dell'incapacità della corteccia ventromediale prefrontale di inibire l'amigdala iperattivata, portando la persona ad un giudizio negativamente viziato sulla minacciosità di contesti nuovi o neutri.

Un'area che raramente si incontra negli studi funzionali sul PTSD, forse a causa del fatto che viene spesso considerata con un reference point negli studi PET (Bonne 2003), è il cervelletto. Lo studio di Bonne mette

in luce come i disturbi post traumatici recenti sono spesso accompagnati da una circolazione sanguigna particolarmente elevata nel cervelletto. Questi risultati suggeriscono un significativo coinvolgimento del cervelletto nel PTSD comprensibile anche alla luce del fatto che il verme del cervelletto è coinvolto nella regolazione del sistema nervoso autonomo (Cohen 2000) incluso il sistema cardiovascolare e le risposte condizionate di conduttanza cutanea (Critchley 2000). Inoltre alcuni studi mettono in luce come il cervelletto sia coinvolto nell'apprendimento di risposte condizionate, sia motorie sia emotive (Timman 2010), in particolare per quanto riguarda l'apprendimento di risposte condizionate alla paura (Sebastiani 1992). Secondo Rolls (1994) questo aumento dell'attività cerebellare potrebbe riflettere una continua preparazione all'azione che alla lunga darebbe la percezione di ansietà e iper arousal. Ma potrebbe riflettere, anche, il costante tentativo da parte del sistema di evitare emozioni spiacevoli collegate al trauma.

1.6 Conclusioni

In questa prima parte del lavoro è stato messo in luce cosa sia il PTSD da un punto di vista psicologico e diagnostico. Inoltre sono stati discussi i modelli di riferimento neurologico e cognitivo per spiegare il PTSD. In particolare i sintomi riferiti di iper arousal, evitamento ed intrusività delle memorie traumatiche possono essere compresi attraverso un modello di condizionamento alla paura in cui l'estinzione del condizionamento fallisce nonostante il contesto sia cambiato. Tra le aree cerebrali coinvolte emerge un'area non prevista dai modelli: il cervelletto, area studiata frequentemente coinvolta negli studi che riguardano l'apprendimento condizionato. Nel prossimo capitolo il focus del discorso si sposterà quindi su quest'area.

2. Un cervelletto non solo motorio

“The overall task of the cerebellum may be the ability to provide correct predictions about the relationship between sensory stimuli” (Timman et al. 2009)

2.1 Introduzione

I primi studi sulle funzioni del cervelletto risalgono agli inizi del '900 ed hanno riguardato primariamente le componenti motorie attraverso lo studio di casi clinici. I disturbi cerebellari generalmente hanno come effetto una mancanza di coordinazione e disturbi all'accuratezza dei movimenti causando una costellazione di sintomi e di difficoltà motorie che possono essere raggruppati in quattro categorie (Grimaldi 2011): disturbi oculomotori, disturbi di linguaggio, disturbi nel movimento degli arti, e disturbi nell'equilibrio e nelle postura.

Focalizzandosi sui disturbi oculomotori, data l'attinenza con l'EMDR di cui si parlerà più avanti, si è notato che il cervelletto partecipa alla fissazione dello sguardo, all'allineamento binoculare, all'accuratezza delle saccadi, alla generazione ed al mantenimento di movimenti di inseguimento lento ed al riflesso vestibolo oculare (Leigh e Zee 2006). Infatti i disturbi che si osservano in seguito a danni al cervelletto riguardano l'instabilità dello sguardo e del nistagmo, la presenza di ipermetria o ipometria delle saccadi, l'incapacità a fermare le saccadi, il disallineamento oculare e disordini del riflesso optocinetico sono le principali alterazioni.

Oltre a questi aspetti motori lungamente studiati un crescente numero di evidenze suggerisce un coinvolgimento di quest'area anche in funzioni cognitive ed emotive.

In questo capitolo tratteremo innanzitutto la struttura del cervelletto e le ipotesi computazionali sul suo funzionamento, con particolare riferimento alle attività mentali in genere ed al condizionamento alla paura come probabile precursore del PTSD; in seguito evidenzieremo le sue funzioni emotive, messe in luce da una recente letteratura con particolare riferimento all'ipotesi di un cervelletto limbico, infine analizzeremo una recente letteratura sulle possibilità di modulare l'attività cerebellare tramite la stimolazione a corrente transcranica diretta (tDCS) e la stimolazione magnetica transcranica (TMS).

2.2 Cervelletto e capacità di apprendimento

Il cervelletto è organizzato come un insieme di piccoli moduli fra loro simili, questi moduli ricevono input da due principali classi di fibre: le fibre rampicanti e le fibre muscoidi (Kandel, Schwarz 2014).

La principale afferenza del cervelletto è data dagli assoni dei nuclei pontini, spinocerebellari e vestibolari. La struttura presenta la possibilità di lavorare sui segnali in entrata a più livelli: esiste un microcircuito a livello dei nuclei cerebellari in cui segnali in entrata delle fibre rampicanti e muscoidi eccitano i nuclei stessi ed un circuito più esteso che coinvolge le cellule del Purkinje in cui le due diverse afferenze agiscono in maniera diversa.

Infatti le fibre muscoidi agiscono in modo indiretto sulle cellule del Purkinje attraverso sinapsi con le fibre parallele (attraverso i Granuli), le cellule del Golgi e le cellule stellate mentre le fibre rampicanti agiscono in modo diretto sui dendriti delle cellule di Purkinje.

A loro volta poi queste cellule formano una sinapsi inibitoria con i nuclei cerebellari profondi.

Questi elementi del microcircuito sono stati studiati per comprendere il ruolo del cervelletto nell'apprendimento, in particolare l'ipotesi che Masao Ito, David Marr e James Albus portarono avanti riguardò il fatto che il segnale veicolato dalle fibre rampicanti sia in grado di modulare la risposta dei neuroni alle fibre muscoidi. Quest'ipotesi è stata suffragata da risultati di studi successivi che hanno dimostrato come le fibre rampicanti possano indurre una depressione a lungo termine a livello di sinapsi tra le fibre parallele e le cellule del Purkinje. Numerose ricerche (Kandel, Schwarz 2014) hanno dimostrato che la stimolazione contemporanea di fibre parallele e fibre rampicanti deprime le risposte delle cellule del Purkinje alla successiva stimolazione delle fibre parallele mentre non ha alcun effetto su altre fibre parallele. Secondo la teoria di Marr e Albus (1969) mediante l'alterazione dell'efficacia di alcune sinapsi tra fibre parallele e cellule del Purkinje, vengono corretti i movimenti. Durante l'esecuzione inadeguata di un movimento le fibre rampicanti risponderebbero a particolari errori e deprimerebbero la forza delle sinapsi delle fibre parallele implicate in questi errori, ovvero delle fibre parallele che si erano attivate insieme a quelle rampicanti. Mano a mano che il tempo passa e che l'apprendimento diviene più preciso diminuisce il numero di fibre parallele incongrue fino a scomparire e tenderebbe a scomparire anche il numero delle fibre rampicanti che veicolano il segnale di errore.

Un tipico campo in cui queste proprietà del cervelletto sono state studiate riguarda il condizionamento classico del riflesso di ammiccamento. In questo tipo di apprendimento uno stimolo neutro, come ad esempio un tono viene associato ad un soffio d'aria sull'occhio, provocando l'ammiccamento degli occhi subito prima che il tono finisca. Dopo alcune ripetizioni di questo compito si stabilisce un apprendimento condizionato per cui il riflesso di ammiccamento compare solo in presenza del tono. Un serie di esperimenti

di stimolazione, registrazione dell'attività e di lesioni indotte ha dimostrato come il cervelletto sia una zona del cervello fondamentale per l'acquisizione di una risposta appresa (Carey 2002).

Lo studio di Carey e Liesberger (2002) ha messo in luce che connessioni sinaptiche differenti sono in grado di modulare gli aspetti tipici del condizionamento come il timing, la risposta di estinzione, il consolidamento. In particolare uno studio di Medina et al (2002) ha messo in luce il ruolo del loop olivo cerebellare per spiegare il meccanismo dell'estinzione: bloccando selettivamente in modo farmacologico l'oliva inferiore nel coniglio ha notato che l'estinzione tende a non presentarsi mai.

Uno studio di Attwell et al. (2002) ha dimostrato che inibendo la corteccia cerebellare il condizionamento tende a non presentarsi. Bao et al (2002) ha inibito farmacologicamente la connessione tra cellule del Purkinje e nuclei cerebellari profondi ed ha notato che il condizionamento avveniva ma la risposta non era temporalmente corretta, ovvero il coniglio chiudeva l'occhio ma non nei tempi giusti.

In sintesi questi studi dimostrano il ruolo centrale del cervelletto nella risposta di condizionamento ed anche i siti specifici in cui i diversi aspetti di questa risposta hanno luogo.

2.3 Cervelletto memoria e condizionamento alla paura

In un recente studio di Timman et al. (2010) studiando pazienti neurologici con lesioni cerebellari sono state studiate le funzioni di memoria implicita nell'ambito delle funzioni motorie, emotive e cognitive. I pazienti coinvolti in questo studio hanno mostrato una sostanziale difficoltà nel condizionamento del riflesso di ammiccamento, nelle risposte di condizionamento alla paura analizzata come risposte motorie involontarie (scheletriche ed autonome) e spesso si è assistito ad un timing disordinato della risposta.

Inoltre utilizzando paradigmi cognitivi di tipo stimolo-stimolo-risposta in un set-up molto simile al condizionamento associativo classico gli autori hanno riscontrato una sostanziale incapacità di associare due stimoli visivi.

Il punto di partenza per comprendere questo coinvolgimento cerebellare potrebbe essere la struttura stessa del cervelletto che presenta una rete di connessioni piuttosto omogenea e relativamente semplice che permetterebbe al cervelletto di eseguire computazioni simili su funzioni differenti.

Il condizionamento alla paura sembra coinvolgere alcune strutture ben specifiche: l'amigdala sarebbe coinvolta nell'apprendimento di stimoli discreti, l'ippocampo nell'apprendimento di stimoli legati al contesto. La corteccia prefrontale appare necessaria all'estinzione delle memorie legate a situazioni di paura. Il cervelletto sarebbe coinvolto in ognuno di questi processi (Sacchetti et al 2005, Kim and Jung 2006).

Grazie alle sue estese connessioni (dorsale midollo spinale, tronco dell'encefalo, ipotalamo, amigdala, ippocampo, aree associative) il cervelletto potrebbe partecipare all'associazione di stimoli sensoriali, derivare il loro significato emozionale e dare una risposta motoria (Timman et al 2010). Inoltre il cervelletto potrebbe dare un contributo generale ai differenti tipi di associazioni coinvolte nel condizionamento alla paura, come per esempio il condizionamento allo stimolo od al contesto, l'associazione di risposte da parte del sistema muscolo scheletrico o viscerali alla paura e possibilmente anche la progressiva estinzione della risposta.

A favore di questa ipotesi c'è anche il fatto che la risposta bradicardica condizionata alla paura che si ottiene in soggetti sani non si verifica in pazienti con lesioni cerebellari (Maschke et al. 2002). Gli studi che hanno riguardato esseri umani ed animali hanno dimostrato che la zona mediale ed in particolare il verme del cervelletto è prevalentemente coinvolto in questo processo (Ghelarducci e Sebastiani 1997, Sacchetti et al 2004).

Spostandosi ad un livello microscopico, in studi su animali si è notato che il gatto con una mutazione genica che comportava una mancanza di cellule del Purkinje riusciva, sia pure con difficoltà, a mettere in atto una risposta condizionata, laddove la mutazione che inibiva la depressione di lungo termine impediva sia l'acquisizione della risposta condizionata che l'estinzione (Medina et al. 2002).

In un recente studio Sacchetti et al. (2007) hanno studiato i differenti contributi di due strutture, il cervelletto e l'amigdala, nel condizionamento alla paura su ratti adulti. La prima evidenza riscontrata riguardava il fatto che il blocco dell'amigdala o del verme del cervelletto subito dopo la procedura di condizionamento alla paura creava amnesia; questo non accadeva se il blocco avveniva un'ora dopo il condizionamento.

Inoltre gli autori, aumentando la forza dello stimolo avversivo, hanno notato che la memoria del condizionamento avversativo veniva modulata non più dal blocco indipendente delle due strutture, ma solo dal blocco combinato. In altre parole solo quando sia cervelletto che amigdala venivano bloccati il ratto mostrava amnesia per gli stimoli avversativi. Questi risultati dimostrano che il cervelletto supporta il processo di memoria anche in assenza di un sito cruciale per le emozioni come l'amigdala. Inoltre che l'amigdala è solo uno dei siti in cui avviene lo stoccaggio a lungo termine delle memorie di paura.

In uno studio che ha utilizzato la Magnetoencefalografia sono state studiate le dinamiche temporali di attivazione del cervello durante un compito di condizionamento alla paura. Il compito consisteva nella presentazione di due stimoli visivi (stimoli condizionati), in seguito (418 ms) ad uno dei quali, nel 50% dei casi, era presentato un forte rumore (stimolo incondizionato) per 100 ms .

I risultati indicando un chiaro coinvolgimento cerebellare durante questo compito (Teshe et al. 2007) che ha inizio tra i 90 e i 120 ms dopo la presentazione dello stimolo, attivazione consistente con l'elaborazione precoce dello stimolo condizionato. Successivamente si assiste ad una risposta differenziale del cervelletto a 150-250 ms e 350-450 ms tra la condizione in cui lo stimolo è condizionato o neutro. Infine si assiste ad un'ultima attivazione tra i 650-750 ms differenziale tra le tre condizioni (maggiore per l'associazione stimolo condizionato – stimolo incondizionato, intermedia per stimolo condizionato – nessun stimolo, bassa per stimolo neutro – nessun stimolo). Questi dati paiono supportare l'evidenza che il cervelletto sia coinvolto nel timing dell'accoppiamento stimolo condizionato-stimolo incondizionato e nello stoccaggio delle tracce di memoria nei circuiti cerebellari (Teshe et al. 2007).

Se consideriamo, infine, la memoria episodica è stato messo in luce da un esperimento di Andreasen et al. (1999) il ruolo del cervelletto nel richiamo di un ricordo, attraverso la tomografia ad emissione di positroni (PET). In questo studio si è osservato, durante il richiamo silenzioso di un ricordo cosciente, un'attivazione dell'emisfero destro del cervelletto, del talamo mediale sinistro, della corteccia orbitofrontale sinistra, del cingolo anteriore e delle aree parietali sinistre. Queste attivazioni secondo gli autori confermerebbero un ruolo cognitivo del cervelletto, il quale potrebbe partecipare ad un network cortico-cerebellare interattivo che inizia e monitora il richiamo cosciente delle memorie episodiche.

2.4 Modello di controllo cerebellare dei processi mentali

Masao Ito (2008) ha esteso il concetto di apprendimento cerebellare presentando un'ipotesi sul ruolo del cervelletto nel controllo dei processi mentali che potrebbe spiegare anche i risultati di Andreasen (1999), relativi al ruolo del cervelletto nel controllo della memoria episodica. L'autore considera innanzitutto le ben studiate proprietà di apprendimento motorio di questa struttura ed in particolare il modello di controllo a feed-forward che per eseguire un compito motorio riproduce le proprietà dinamiche del corpo nello spazio, anche senza necessità di un feedback sensoriale ed il modello inverso che fornisce al sistema un controllore veloce in grado di sostituirsi al modello a feed-forward, anch'esso senza necessità di feedback (Vedi Figura 1). In altre parole questi due modelli di controllo motorio avvengono in assenza di un feedback sensoriale online, ed utilizzano delle informazioni acquisite in precedenza dal sistema per ipotizzare gli effetti di un determinato movimento. I feedback sensoriali, o le informazioni relative ai comandi motori eseguiti, vengono poi utilizzati in seguito per modificare il pattern motorio in modo da affinare il movimento o correggere gli errori. In questo modo gli schemi motori una volta appresi possono realizzarsi in modo prevalentemente automatico con minime variazioni. La presenza di questo meccanismo rappresenta un vantaggio in termini di economia di risorse e di velocità di esecuzione. Attraverso questi due processi (feed-forward e inverso), infatti, è possibile creare al proprio interno un modello che non ha bisogno di feedback esterno perché in grado di autocorreggersi in itinere. Ito formula l'ipotesi che, così come vengono

creati dei modelli interni per il comportamento motorio, anche nella manipolazione delle rappresentazioni mentali verrebbe utilizzato un modello simile che a lungo andare consentirebbe di automatizzare i processi di pensiero. Per giustificare quest'ipotesi ricorda il fatto che il cerebello, costituito dalla porzione laterale degli emisferi cerebellari, si è evoluto proporzionalmente allo sviluppo della corteccia cerebrale e presenta fitte connessioni con la corteccia prefrontale.

L'autore ipotizza un modello complessivo delle attività mentali in cui considera la corteccia prefrontale come una sorta di controllore ovvero di iniziatore dei processi di manipolazione di rappresentazioni mentali, nelle sue funzioni cognitive di problem solving e motivazionali/affettive (Happaney et al. 2004). L'oggetto manipolato è un modello mentale, ovvero un modello a scala ridotta della realtà, la zona cerebrale coinvolta in questo caso sarebbe la regione temporo-parietale già nota in letteratura per essere coinvolta, tra l'altro, nello stoccaggio a lungo termine di immagini visive che verrebbero richiamate sotto il controllo della corteccia prefrontale (Hasegawa et al. 1998). Il modello interno è rappresentato dal cerebello stesso che nella definizione di Ito è una "unit learning machine" ovvero una struttura formata da microcomplessi in grado di apprendere i modelli interni per una specifica funzione. Questi modelli sono modificabili in base ai segnali di errore provenienti dalle fibre rampicanti che come abbiamo visto nel paragrafo introduttivo sul cerebello sono in grado di cambiare la responsività sinaptica dei neuroni anche attraverso azioni a lungo termine (Long Term Depression). I segnali di errore sarebbero il risultato di una discrepanza tra l'obiettivo desiderato e l'obiettivo raggiunto, ovvero tra il risultato del modello forward e il risultato dell'oggetto manipolato oppure tra il risultato dell'oggetto manipolato ed l'istruzione data dal controllore (nel caso di un modello inverso).

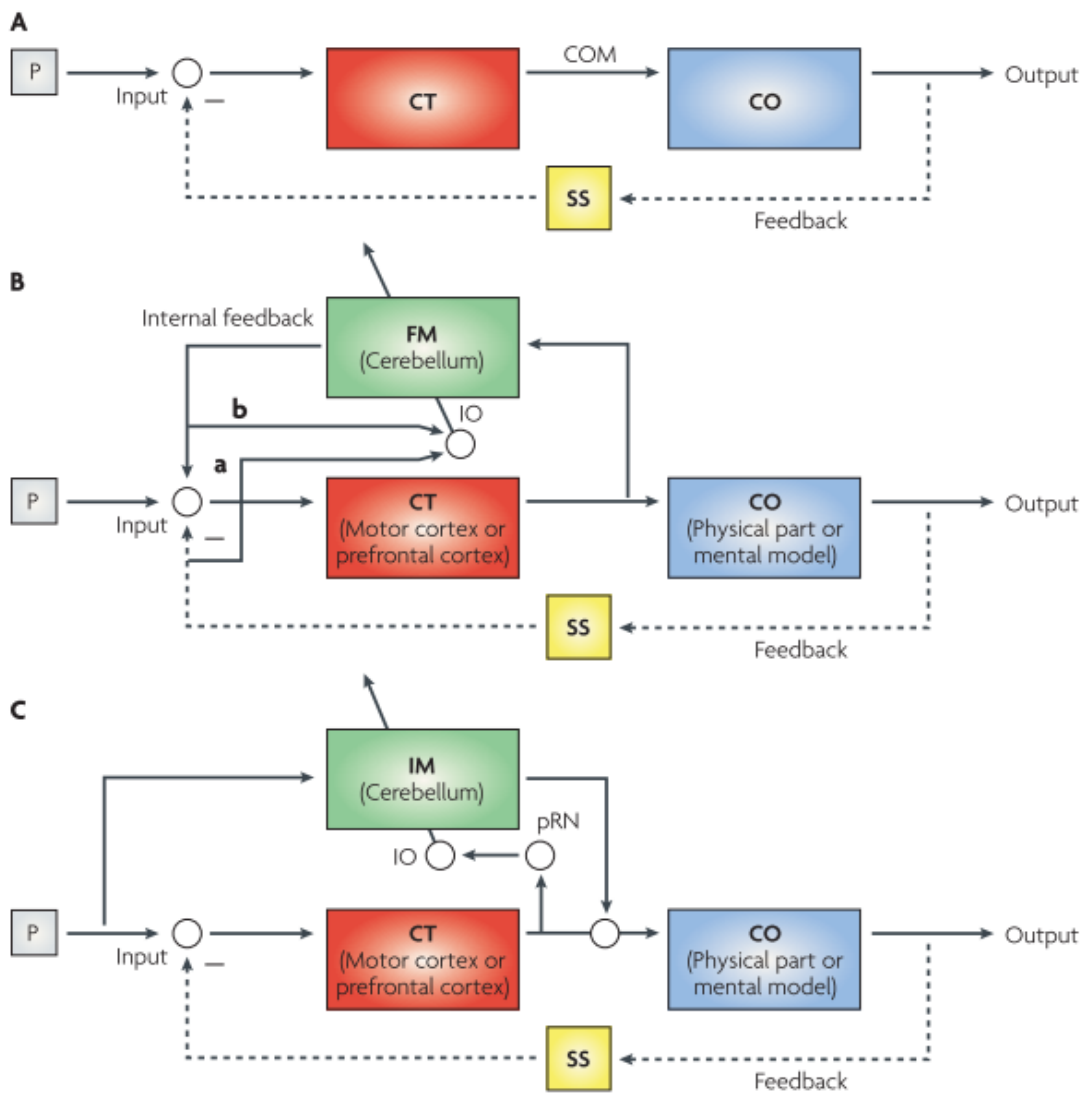


Fig 1 Diagramma a blocchi per il controllo delle attività mentali (Ito 2008)

(A) La struttura di base di un sistema di controllo che consiste in un controllore (CT) che manipola un oggetto controllato (CO), un istruttore (P) che dà istruzioni al controllore, ed un sistema sensoriale (SS) che trasporta il feedback al controllore. Questo feedback esterno è rappresentato utilizzando una linea tratteggiata perché può essere risparmiato nel momento in cui venga utilizzato un modello interno. I cerchi indicano giunzioni verso cui i segnali convergono o alle quali sono collegati. (B) Un sistema di controllo a modello a forward (FM). In questo sistema un modello forward mima le proprietà dinamiche dell'oggetto controllato. I segnali di errore sono derivati dalla comparazione degli output dell' oggetto controllato (attraverso il SS) con quelli del modello forward, e sono inviati a quest'ultimo per modificarlo. (C) Un sistema di controllo a modello inverso. Un modello inverso mima il reciproco delle proprietà dinamiche dell'oggetto controllato. Per apprendere nel modello inverso, gli errori di feedback sono derivati dai segnali di comando (COM) che sono generati dal CT. Le frecce che obliquamente attraversano i blocchi del modello forward e di quello inverso rappresentano segnali che sintonizzano le dinamiche del modello forward o le dinamiche inverse del modello inverso.

Per Masao Ito il cervelletto è responsabile della parte implicita dei processi di pensiero, laddove la parte esplicita è a carico della corteccia cerebrale. L'ipotesi del modello interno implica che durante le prove ripetute di un processo di pensiero che utilizza un particolare modello mentale, si forma nel cervelletto un modello interno (sia esso forward o inverso) che mima il modello mentale. Il modello forward sostituirà nel modello mentale l'oggetto controllato. Durante la manipolazione non saremo coscienti del cosa si sta elaborando ma lo saremo del fatto di stare pensando, essendo la corteccia prefrontale il controllore. Quando tuttavia una soluzione corretta sarà trovata avremo una sorta di intuizione che ci permetterà di cogliere l'esito del processo mentale. Al contrario se il processo sarà di tipo inverso, ovvero il controllore sarà il cervelletto stesso, tutto quello che accadrà, accadrà a livello implicito e il nostro comportamento sarà condizionato a livello precosciente, essendo accaduto a livello inconscio il processo di pensiero.

In sintesi il modello di Ito (2008) prevede un ruolo attivo di manipolazione dei processi mentali esercitato dal cervelletto; questo può avvenire sia attraverso un'azione previsionale (modello forward) degli effetti di una determinato processo mentale (modello interno) il cui inizio è cosciente, sia attraverso un'azione completamente preconsa (modello inverso) di problem solving il cui inizio è inconscio, sia mediante il reclutamento di entrambi i sistemi contemporaneamente. In altre parole Ito ipotizza un cervelletto ultra rapido e inconscio in grado di reperire soluzioni ai problemi che la mente si pone, sfruttando due processi differenti ed integrati.

2.5 Focus sulle funzioni cognitive ed emotive del cervelletto

2.5.1 Funzioni cognitive

Le funzioni cognitive del cervelletto sono documentate da una serie di studi di neuroimaging che mettono in luce una coattivazione di questa struttura insieme alle aree della corteccia frontale e temporo-parietale.

Si è dimostrata, infatti, una funzione del cervelletto di predizione degli errori: Ploghaus (2000) ha infatti messo in luce una co-attivazione dell'ippocampo e della parte laterale del cervelletto insieme ad una attivazione del giro superiore frontale e parietale quando i soggetti ricevevano un inaspettato stimolo doloroso sul dorso della mano sinistra.

Anche in compiti attentivi si è osservata una importante attivazione del cervelletto quando i soggetti dovevano rispondere ad un target premendo un pulsante rispetto a quando dovevano premerlo ad un ritmo costante confortevole (Allen, Courchesne 2003).

In compiti linguistici si osserva altresì una co-attivazione del cervelletto posteriore destro con le cortecce parietali e prefrontali sinistre in un compito in cui i soggetti dovevano generare verbi che fossero appropriati per alcune parole (Fiez et al 1996). Una medesima attivazione si osserva in compiti di fluenza verbale (Schlosser et al 1998).

Gli esperti allenati all'uso dell'abaco hanno la capacità di eseguire calcoli matematici molto complessi con velocità ed accuratezza anche senza usare il pallottoliere, Hanakawa (2003) ha studiato attraverso l'fMRI le attivazioni del loro cervello mentre compivano un compito matematico ed ha notato che gli emisferi cerebellari venivano attivati bilateralmente in combinazione con l'opercolo frontale, il solco precentrale superiore, la corteccia parietale posteriore ed il giro del cingolo anteriore.

Anche in compiti che testano le funzioni esecutive come il test della torre di Londra si è messa in luce un'attivazione del cervelletto insieme alle cortecce prefrontali, il giro del cingolo anteriore, alle cortecce premotorie, parietali e occipitali (Baker et al 1996). In uno studio successivo attraverso l'fMRI era stata messa in luce una attivazione degli emisferi cerebrali in un compito di working memory impegnativo rispetto ad uno meno impegnativo (Desmond et al 1997)

Sia nel Wisconsin Card Sorting Task, sia nello Stroop Task, due test che valutano le funzioni frontali si è evidenziata una co-attivazione degli emisferi cerebellari insieme ad aree più frontali (Nagayama et 1996, Narita et al 2004).

Anche durante il gioco degli scacchi i soggetti principianti evidenziano un'attivazione delle cortecce cerebellari assieme alle aree parietali e premotorie (Atherton et al 2003).

In uno studio di Diamond (2000) viene messo in evidenza come lesioni o danni al neo cervelletto causano conseguenze cognitive simili a quelle causate da danni alla corteccia prefrontale dorsolaterale.

In sintesi questi studi dimostrano un ruolo cognitivo del cervelletto perché esso risulta implicato in molti compiti che valutano le funzioni cognitive; quest'implicazione non è statica, nel senso che coinvolge sempre un uguale pattern di aree, bensì dinamica: si assiste infatti, a seconda dei compiti, ad un pattern di co-attivazione del cervelletto e di altre aree corticali, specifico per quel determinato compito.

2.5.2 Funzioni emotive

Un crescente numero di evidenze suggerisce un'importanza fondamentale del cervelletto oltre che per il controllo motorio, per le funzioni emotive e cognitive (Schmachmann 2010). Diversamente dalla corteccia cerebrale che può essere segmentata in base alle sua eterogeneità architettonica, i componenti principali della corteccia cerebellare sono essenzialmente omogenei (Ito 1993) come dei moduli che si ripetono.

Apparentemente in contrasto rispetto a questa struttura che si ripete in modo costante sembra essere il fatto che il cervelletto presenta numerosissime connessioni eterogenee con varie aree del cervello, e la comprensione di queste connessioni è una via per indagare le funzioni non motorie di quest'area.

Heath nel 1977 parla del fatto che una zona del cervelletto, il verme e i nuclei del fastigio, può essere considerato il cervelletto limbico ed è collegato ad aspetti quali gli affetti, le emozioni e la personalità. Nel suo studio, che fu un apripista per le indagini sul ruolo emotivo del cervelletto, curò 10 pazienti psichiatrici considerati intrattabili attraverso un pacemaker posto sul verme.

In effetti le connessioni del cervelletto con le aree limbiche (tipicamente comprendenti i nuclei talamici anteriori, l'ipotalamo, la corteccia del cingolo e l'ippocampo) sono mediate principalmente da due strutture: i nuclei interposito e dentato, il ponte (Blatt et al 2013).

Per esempio il giro del cingolo anteriore che modula il sistema nervoso autonomo, le risposte emotive interne e risposte cognitive è collegato al cervelletto tramite il ponte (Brodal 1991). Nei gatti e nei ratti, si è osservato che stimolazioni del verme o del nucleo del fastigio provocano una facilitazione nel septum, un'inibizione di alcune zone dell'ippocampo ed un insieme di reazioni di facilitazione ed inibizione nell'amigdala (Babb 1974).

Tutti i nuclei cerebellari sono collegati in modo bidirezionale con l'ipotalamo che è coinvolto nell'integrazione somatica e viscerale (Zhu 2006). Queste connessioni hanno un ruolo nella regolazione dell'alimentazione, del sistema cardiovascolare, nel sistema della respirazione, della minzione, delle emozioni e del sistema immunitario. Per questo motivo Zhu e colleghi (2006) hanno ipotizzato che il circuito cerebello-ipotalamico siano modulatori essenziali e coordinatori che regolano le risposte viscerali e comportamentali. Questi collegamenti diretti tra cervelletto ed ipotalamo sono stati confermati dal punto di vista anatomico (Haines 1997). Oltre a questi collegamenti esistono anche collegamenti indiretti del attraverso il ponte e si può di conseguenza ipotizzare che il cervelletto utilizzi entrambi i collegamenti diretto/indiretto per creare un'integrazione tra funzioni somatiche limbiche e viscerali (Liu 1999).

2.6 Connessioni cerebellari con le aree associative neocorticali

Il cervelletto riceve afferenze dalle aree associative attraverso i nuclei pontini ed invia efferenze attraverso il talamo (Kandel 2014). Le afferenze cortico-ponto-cerebellari nei primati non umani presentano un notevole arrangiamento topografico: la corteccia mediale prefrontale e dorsolaterale proietta alla parte mediale del ponte del cervelletto, la corteccia parietale al ponte laterale, la corteccia temporale superiore al ponte laterale e dorsolaterale, il giro paraippocampale e le aree extrastriate al ponte dorsolaterale (Schmachmann 1997).

Le efferenze cerebellari hanno come connessione diretta il talamo ventrolaterale, una struttura che è spesso stata considerata per la sua capacità di elaborare le informazioni sensorimotorie e proietta principalmente ad M1 (Blatt 2013). Tuttavia questa proiezione all'area motoria non è la sola in quanto questa struttura proietta altresì alle cortecce prefrontali e parietali posteriori (Percheron 1996). Di conseguenza è ragionevole ipotizzare che differenti regioni cerebellari sono in grado di modulare differenti funzioni non motorie come ad esempio le funzioni attentive, le emozioni e vari compiti cognitivi (Strick 2009).

2.7 Studi di neuroimaging

Recentemente Stoodley e collaboratori (2009) attraverso un lavoro di metanalisi che si è avvalso di un approccio di stima probabilistica hanno messo in luce la presenza di una topografia funzionale all'interno del cervelletto. Il cervelletto sensorimotorio è stato stimato essere locato nei lobuli VI e VIII, il cervelletto cognitivo nei lobuli VI e VII. In un altro lavoro dell'autore (Stoodley 2012) condotto su nove soggetti sani e che comprendeva dei compiti di tapping con le dita, di linguaggio (generazione di verbi), spaziali (rotazione mentale), memoria di lavoro (N-back) ed elaborazione di emozioni (attraverso l'esposizione ad immagini ad elevata salienza emotiva) si sono riscontrate attivazioni topograficamente definite. Per esempio il tapping attivava i lobi anteriori ipsilaterali (lobuli IV-V) così come i lobuli VI VIII. L'attivazione durante la generazione di verbi è stata riscontrata nei lobuli VII e VIII A di destra. La rotazione mentale attivava i lobuli VII VIII A di sinistra, il VI sempre di sinistra. Il compito di working memory attiva a sinistra i lobuli VIIB-VIIIA e a destra il lobulo VI. Infine durante l'elaborazione di immagini ad elevata salienza emotiva era evidente l'attivazione bilaterale del lobulo VI. Esistono infine evidenze per un'organizzazione topografica anche delle funzioni emotive nel verme del cervelletto e negli emisferi laterali (Stoodley 2010).

L'attivazione del verme del cervelletto è stata osservata negli studi di neuroimaging che hanno investigato gli attacchi di panico (Reiman et al. 1989), la tristezza e il dolore (Beauregard et al. 1998; Gundel et al. 2003). L'attivazione della parte mediale del cervelletto, verme e lobi, è stata osservata durante il bilancio delle funzioni autonome (Parsons et al. 2000), inclusa l'attivazione cardiovascolare che interviene durante l'esercizio fisico e i compiti di aritmetica (Critchley et al. 2000), o la fame d'aria (Evans et al. 2002).

Alcuni studi sulla connettività funzionale durante il resting state attraverso la risonanza magnetica funzionale hanno procurato nuovi insights sull'interazione del cervelletto con gli emisferi cerebrali (Habas et al. 2009; Krienen and Buckner 2009; O'Reilly et al. 2010). Queste ricerche dimostrano a livello fisiologico le connessioni di aree limbiche e paralimbiche degli emisferi cerebrali con il verme del cervelletto e con le crura I e II del lobulo VIIA.

Da queste ricerche si evidenzia quindi una specializzazione topografica del cervelletto per funzioni emotive.

2.8 Cervelletto e modulazione del dolore

Uno studio di Ploghaus et al (1999) ha messo in luce come le regioni posteriori del cervelletto siano coinvolte nell'anticipazione del dolore laddove le regioni anteriori sembrano essere attivate dall'esperienza diretta del dolore. In un più recente studio Singer (2004) et al hanno messo in luce come il verme sembra essere coinvolto nella percezione della propria esperienza di dolore, mentre il lobulo VI sembra essere coinvolto nell'esperienza di dolore di altri.

Stoodley and Schmahmann (2009) data l'omogeneità dei risultati tra i diversi studi ipotizzano che i lobuli emisferici VI e VII riflettono un'attività maggiormente cognitiva (per es empatia), laddove i compiti maggiormente limbici (inclusa l'elaborazione autonoma) coinvolgerebbero il verme posteriore, il "cervelletto limbico".

Helmchen (2003) esaminando le attivazioni cerebellari nel caso di uno stimolo termico non doloroso o poco doloroso o molto doloroso ha notato che vi sono zone differenti del cervelletto che si attivano. Ad esempio mettendo a confronto uno stimolo doloroso con uno non doloroso si è evidenziata un'attivazione nei nuclei intracerebellari, nel verme anteriore e bilateralmente nei emisferici cerebellari. Altresì uno stimolo molto doloroso rispetto ad uno poco doloroso tende ad attivare i lobuli III e VI ipsilaterali, i nuclei cerebellari profondi, e il verme anteriore.

Moulton et al. (2011) hanno dimostrato in un esperimento che il cervelletto potrebbe contenere alcune regioni specifiche per la codifica di processi di avversione generalizzata. Nel loro studio stimoli aversivi come un dolore termico ed immagini spiacevoli (IAPS) sono stati messi in relazione all'attivazione dei lobuli VI, crus I e VIIB. Inoltre questo studio ha condotto anche un'analisi di connettività funzionale tramite risonanza magnetica che ha evidenziato che le sopraccitate aree erano interconnesse con le strutture limbiche incluso l'ipotalamo anteriore, la corteccia cingolata anteriore e il giro paraippocampale.

Aree differenti del cervelletto sono quindi coinvolte nell'esperienza del dolore. In particolare vi sarebbe una distinzione topografica tra aree legate all'esperienza diretta del dolore ed aree legate ad un'esperienza mediata (empatia per es).

2.9 Cervelletto e disfunzioni emotive

Gli studi postmortem su persone affette da autismo precoce nell'infanzia mettono in luce un numero ridotto di neuroni nei nuclei cerebellari profondi e di cellule di Purkinje specialmente nelle aree postero

lateralis della corteccia cerebellare (Bauman e Kemper 1985). In un più recente studio di Courchesne (2001) si sono notate, attraverso la risonanza magnetica, delle differenze tra i cervelli di soggetti normali e quelli di soggetti con autismo, in particolare i lobuli del verme del cervelletto VI e VII sono significativamente minori in soggetti con autismo. Come precedentemente riportato queste zone sono connesse a zone dell'encefalo che governano l'attenzione, l'arousal, e l'assimilazione di stimoli sensoriali. Certe caratteristiche dell'autismo come l'ipersensibilità a stimoli sensoriali ed il comportamento ripetitivo, potrebbero essere spiegati in parte da queste anomalie strutturali a carico del cervelletto.

Anche nella dislessia, che riguarda la difficoltà a tradurre parole in suoni o suoni in segmenti discreti, tra le ipotesi patogenetiche è stata ipotizzata una disfunzione cerebellare (Stoodley 2006). Questa ipotesi si basa su alcune evidenze come il fatto che i bambini dislessici mostrano anche difficoltà in alcuni compiti motori e di equilibrio e presentano un anormale condizionamento della risposta di ammiccamento.

Si è, inoltre, ipotizzato che il cervelletto potesse avere un ruolo importante nella schizofrenia (Stoodley 2006) notando che l'adattamento prismatico risulta compromesso così come l'apprendimento di abilità procedurali, attività che si basano in modo importante sulla creazione di modelli interni, di cui il cervelletto è un artefice principale (Ito, 2008). Inoltre numerosi studi riportano una riduzione del verme del cervelletto associato sia a sintomi negativi che positivi della patologia (Mane et al 2009, Keller 2003).

Esiste inoltre una specifica patologia emotiva descritta la prima volta da Schmahmann e Sherman nel 1998: la sindrome affettivo-cognitiva cerebellare. In questa sindrome lesioni a strutture quali il verme e regioni mesiali del cervelletto, incluso il nucleo del fastigio creano dei cambiamenti di personalità che riguardano l'incostanza degli affetti o la disinibizione con comportamenti inappropriati.

Cambiamenti dell'umore sono stati osservati anche in pazienti con atrofia olivo-ponto-cerebellare (Kish 1988) una forma di atassia spino cerebellare. I pazienti sperimentano punteggi alle scale che misurano la depressione maggiori rispetto ai controlli e la depressione correla fortemente con i test cognitivi. In alcune sporadiche forme di questa patologia i soggetti sperimentano pianto e riso in modo patologico (Parvizi 2007).

Sempre riguardo alla depressione uno studio di Mayberg (1999) che induceva tristezza in soggetti sani e pazienti depressi ha notato un'aumentata irrorazione nel verme. Uno studio più recente di Peng e collaboratori (2011) hanno investigato la densità della materia grigia in pazienti con depressione maggiore ed hanno riscontrato una riduzione dell'emisfero cerebellare sinistro così come della materia grigia delle aree frontali e limbiche, inclusa la corteccia orbitofrontale e la corteccia dorsolaterale prefrontale. Inoltre una valutazione della connettività funzionale durante il resting state rivela che la connettività tra il verme del cervelletto e la corteccia del cingolo posteriore correla con la severità della depressione (Alalade 2011).

Alcuni studi sembrano suggerire che si riscontrano problemi nel comportamento e nel controllo emotivo quando viene coinvolto il verme del cervelletto, come per esempio in pazienti con malformazioni congenite e tumori (Schmachmann et al. 2007, Tavano et al. 2007). Schmachman infatti nel 2000 parla di cervelletto limbico riferendosi al verme del cervelletto; infatti secondo l'autore molte delle anomalie di comportamento e di personalità che si osservano nella sindrome affettiva cognitiva cerebellare si possono fare risalire ad alterazioni di questa struttura.

In sintesi questi studi mettono in luce una forte connessione tra cervelletto e disfunzioni emotive sia a livello strutturale che funzionale. Questa struttura sembrerebbe quindi fondamentale nel controllo e modulazione degli stati emotivi.

2.10 Modulazione delle funzioni cerebellari tramite tDCS e TMS

Le funzioni maggiormente studiate del cervelletto sono quelle motorie in generale e di movimento fine in particolare. Infatti esso è collegato con le aree motorie attraverso due vie afferenti, la via cortico-ponto cerebellare e la via cortico-rubro-olivo-cerebellare ed una via efferente la via dentato talamo corticale. Quest'ultima è una via di per sé facilitatoria che viene modulata in modo inibitorio da parte del cervelletto, creando una ridotta facilitazione funzionale delle aree motorie (Allen 1974).

Recentemente è stata messa in luce la possibilità di modulare attraverso la tDCS cerebellare l'eccitabilità di aree motorie (M1) in modo differente a seconda della polarità della stimolazione (Galea et al, 2009). L'aspetto studiato in questi casi è stato il potenziale motorio evocato (corticale), ovvero la registrazione tramite elettroencefalogramma della risposta di M1 ad un singolo impulso di TMS in quest'area. In questi studi inizialmente si stimola il cervelletto tramite tDCS e successivamente si evoca il potenziale con la TMS. I risultati indicano che una stimolazione catodica sul cervelletto di destra aumentava il potenziale motorio evocato in M1 sinistro, laddove una stimolazione anodica aveva la capacità di ridurre l'ampiezza (Griss 2012). Questo dato sostiene il ruolo fondamentale inibitorio del cervelletto tanto che in letteratura si parla spesso di Cerebellar Brain Inhibition (inibizione cerebellare del cervello).

In un altro studio tDCS Galea e coll. (2011) stimolando selettivamente il cervelletto laterale o M1 , attraverso una stimolazione anodica, sono riusciti a mettere in luce effetti differenti della stimolazione di queste due aree rispetto ad un compito visuomotorio. I risultati indicano che la stimolazione cerebellare porta ad una velocizzazione del processo di adattamento dell'apprendimento, laddove la stimolazione di M1 porta ad un maggior mantenimento nel tempo dell'apprendimento.

Inoltre si è notato che la tDCS del cervelletto sia anodica che catodica è in grado di interferire (impedire) con l'apprendimento associativo, noto in letteratura come PAS (paired associative stimulation), della

corteccia motoria (Hamada 2012). In questo protocollo si crea un potenziamento di lungo termine nella corteccia motoria (aumento della forza delle connessioni) attraverso il continuo abbinamento di uno stimolo nervoso periferico e di una stimolazione magnetica transcranica con un intervallo di 25 millisecondi.

Tra le applicazioni della tDCS ai disturbi neurologici possiamo citare il miglioramento dell'equilibrio in seguito a stimolazione cerebellare anodica (Jayaram 2012), o la velocizzazione dei processi di apprendimento per quanto riguarda compiti di reaching (Grimaldi 2014) sempre attraverso stimolazioni anodiche.

L'idea che il cervelletto sia coinvolto nella riduzione di errori in compiti motori trova riscontro nel fatto che applicando la tDCS anodica sul cervelletto durante reaching visuomotorio o compiti di adattamento locomotorio si assiste ad una diminuzione dei tempi di adattamento ed ad una maggior velocità nella riduzione degli errori (Jayaram 2011, Block 2013). Al contrario la stimolazione catodica porta ad un aumento dei tempi di riduzione degli errori ed ad un aumento dei tempi di adattamento.

Vi sono, inoltre, alcune evidenze che collegano il cervelletto alla working memory verbale, per esempio se consideriamo lo Sternberg task, si è notato che la tDCS sia anodica che catodica era in grado di diminuire il tipico aumento dei tempi di reazione dipendente dalla pratica (Ferrucci et al 2008). Questo risultato è in linea con i recenti modelli di coinvolgimento cerebellare in funzioni cognitive di alto livello, che ipotizza che il cervelletto automatizzi processi cognitivi che riguardano altre regioni (Ramnani 2006).

Infine alcuni studi di Stimolazione Magnetica Transcranica mettono in luce un coinvolgimento del cervelletto nella predizione di relazioni semantiche tra verbi ed oggetti (Miall 1998): una stimolazione inibitoria è, infatti, in grado di creare una riduzione del vantaggio associativo (per esempio la visione del verbo guidare predispone al riconoscimento del termine macchina) o al contrario una eccitatoria di migliorarlo (Argyropoulos 2012).

Tramite tDCS è stato anche valutato il coinvolgimento del cervelletto nell'elaborazione di emozioni negative, scoprendo un effetto di facilitazione nel riconoscimento di tali emozioni attraverso la stimolazione sia anodica che catodica (Ferrucci 2012). Questo studio, inoltre, suggerisce che il cervelletto sia coinvolto nella percezione e nella risposta comportamentale a stimoli rilevanti, specialmente quelli che coinvolgono emozioni negative. Una possibile ragione per spiegare questo dato possiamo trovarla nelle reciproche connessioni del cervelletto con l'amigdala un sito considerato fondamentale per l'elaborazione di emozioni negative (Turner et al 2007).

In questa direzione sembra portare anche un recente studio TMS di Schutter (2009) che indaga il ruolo di regolatore emotivo del cervelletto. Questo studio sottolinea la densità di connessioni reciproche tra

cervelletto e aree limbiche e mette in luce come una TMS ripetuta, a bassa intensità, in grado di inibire l'attività cerebellare, sia in grado di limitare la regolazione delle emozioni negative. Uno studio anteriore dell'autore (Schutter 2006) aveva messo in luce l'intrinseca connessione tra cervelletto, emozioni e memoria attraverso la registrazione EEG di un singolo impulso di TMS sul verme Cerebellare. È stata osservato un aumento dell'attività theta in seguito alla stimolazione del verme cerebellare, ma non in seguito ad una stimolazione sham ed ad una stimolazione della corteccia occipitale. Negli studi su animali ed umani questa frequenza è stata associata con il complesso septo-ippocampale, implicato nel controllo emotivo e cognitivo.

L'indagine tramite TMS del ruolo di "controllore emotivo" di quest'area ha riguardato anche la stimolazione del verme (identificato attraverso un software di neuronavigazione) cerebellare attraverso una stimolazione intermittente (Theta Burst Stimulation): i risultati di dieci sessioni di questa stimolazione su pazienti schizofrenici resistenti indicano un miglioramento sia di aspetti affettivi ed emotivi che di aspetti cognitivi (working memory, attenzione) (Demirtas et al 2010).

Utilizzando la medesima tecnica su soggetti normali, in una singola sessione, è stato evidenziato il ruolo di "controllore viscerale" oltre che emotivo di quest'area, la stimolazione (sempre una Theta Burst Stimulation) ha, infatti, diminuito in modo significativo il battito cardiaco ed aumentato la sensazione di fame e di sete (Demirtas 2011).

Tutt'altro che definitivi questi dati sembrano indicare una via promettente di studio delle funzioni cerebellari attraverso la modulazione dell'attività di queste aree. Gli studi fin qui raccolti documentano un ruolo importante di queste aree nella modulazione e nel controllo emotivo.

3. Terapia del PTSD: l'EMDR

3.1 Introduzione

Uno studio recente (Galatzer-Levy et al. 2013) ha esaminato i modelli di progressione dei sintomi del PTSD nei 15 mesi successivi ad eventi traumatici in un'ampia coorte di individui esposti ad un evento traumatico ed inizialmente sintomatici. Questo studio individuato tre possibili prognosi: nel 56% del campione si è osservata una rapida diminuzione dei sintomi da 1 a 5 mesi; nel 27% del campione si è osservata una progressiva diminuzione dei sintomi nell'arco di 15 mesi e nel 17% del campione i sintomi erano persistentemente elevati. Per coloro che sviluppano PTSD cronico questo disturbo può essere una condizione altamente invalidante e compromettente.

Secondo Kessler (2000) la messa in atto di interventi psicologici precoci potrebbe accelerare il recupero dei sintomi post-traumatici e potrebbe contribuire a ridurre gli altissimi costi sociali di questa malattia.

Molti trattamenti psicologici sono disponibili per il PTSD, che vanno dalla terapia individuale alla terapia di supporto al gruppo familiare di matrice cognitiva, all'esposizione e alle psicoterapie psicodinamiche. L'obiettivo di questi interventi è desensibilizzare la memoria del trauma, il significato del trauma ed il suo potere di influire sulle relazioni.

Bradley e colleghi (2005) hanno individuato che una varietà di trattamenti, soprattutto l'esposizione, per quanto riguarda la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), e l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), sono altamente efficaci nel ridurre i sintomi di PTSD. In particolare, hanno trovato in studi clinici controllati che nel 40% -70% dei pazienti che soddisfano i criteri di screening per il PTSD, questi trattamenti, relativamente brevi, sono in grado di ridurre sostanzialmente i loro sintomi o di rendere i pazienti non più diagnosticabili con PTSD.

Anche se non c'è un diffuso accordo tra gli autori (Forbes et al. 2010) delle varie linee guida circa l'efficacia di un trattamento psicologico per il PTSD, la CBT e l'EMDR sono considerati i due trattamenti elettivi per la psicoterapia del PTSD (Sherman 1998, Van Etten e Taylor 1998, Hembree e Foa 2000, Foa et al. 2000, Davidson e Parker 2001, American Psychiatric Association 2004, Bradley et al. 2005, Bisson et al. 2007, Foa et al. 2008).

In particolare, l'ultima revisione Cochrane sul trattamento psicologico del PTSD (Bisson e Andrews, 2007) ha rilevato che solo una terapia CBT individuale o di gruppo focalizzata sul trauma (TF-CBT), il trattamento EMDR, l'apprendimento della gestione dello stress sono efficaci nel trattamento del PTSD.

Nelle recenti raccomandazioni dell'OMS (Tol et al. 2013) sulla Salute Mentale per il trattamento di adulti con PTSD, i trattamenti raccomandati erano: CBT individuale o di gruppo, EMDR e la gestione dello stress (per esempio inoculazione dello stress e training di rilassamento). La gestione dello stress è stata determinata essere meno efficace della CBT o dell'EMDR, ma è stato incluso per la sua fattibilità in ambienti con scarse risorse per la salute mentale.

3.2 Studi sull'efficacia del trattamento EMDR rispetto ad altri interventi

Negli ultimi anni sono stati numerosi gli studi che hanno messo a confronto l'efficacia di un intervento EMDR con altri tipi di trattamento farmacologico o psicologico per PTSD.

Van der Kolk e colleghi hanno confrontato l'efficacia di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), la fluoxetina, con EMDR, e una pillola placebo e hanno misurato la durata della remissione dei sintomi nei 6 mesi di follow-up. Questo studio ha messo in luce che il trattamento EMDR produce una riduzione sostanziale e duratura del PTSD e della depressione nella maggior parte delle vittime in cui il PTSD è insorto in età adulta (Van der Kolk et al. 2007).

Alcuni altri studi hanno confrontato le differenze tra l'EMDR e la terapia cognitivo comportamentale che si avvale dell'esposizione prolungata, ovvero del far rivivere la situazione traumatica più volte finché non si verifica una risposta di estinzione: due ricerche non hanno rilevato alcuna differenza tra l'EMDR e di esposizione prolungata (Taylor et al. 2003, Rothbaum et al. 2005). Al contrario, un altro studio ha dimostrato che l'EMDR era più efficace in termini di risultato del trattamento, in particolare per quanto riguarda i sintomi intrusivi, ed era anche più efficiente, in quanto richiedeva molto meno lavoro sia da parte del terapeuta che del paziente (Lee et al., 2002). Inoltre, lo studio condotto da Ironson (2002) e colleghi ha dimostrato che entrambi EMDR ed esposizione prolungata erano efficaci, ma l'EMDR risultava più efficace in tempi brevi perché il 70% dei partecipanti EMDR ha raggiunto una riduzione dei sintomi di PTSD dopo 3 sedute, rispetto al 29 % per esposizione prolungata. EMDR sembrava essere meglio tollerata e il tasso di drop-out è stato significativamente inferiore.

Nijdam e colleghi (2012) hanno valutato l'EMDR in confronto con psicoterapia eclettica breve e hanno dimostrato che entrambe le terapie hanno avuto effetti uguali in termini di riduzione dei sintomi del PTSD, questo sia per i sintomi depressivi che per i sintomi generali di ansia, ma l'EMDR si è rivelato essere un metodo più efficiente nel tempo per il trattamento di PTSD.

Per quanto riguarda gli studi volti a comparare direttamente l'EMDR e la CBT, Van Etten e Taylor (1998) hanno concluso che questi due metodi sono efficaci in modo simile, tuttavia l'EMDR risulta più efficiente in quanto richiede un minor numero di sessioni di trattamento per ottenere un miglioramento dei sintomi

(una media di 4.6 sessioni per EMDR rispetto a 14.8 sessioni per CBT). Van Etten e Taylor (1998) hanno anche suggerito che l'EMDR è risultato più efficace nel ridurre i sintomi intrusivi. Un altro studio ha trovato che sia l'EMDR e CBT hanno prodotto significativa riduzione del PTSD e dei problemi comportamentali, ma l'EMDR è stato significativamente più efficiente, necessitando circa della metà del numero di sessioni per raggiungere i risultati rispetto alla CBT (Jaberghaderi et al. 2004).

L'unico studio che ha confrontato direttamente l'EMDR con la versione trauma-focused della CBT (TF-BCT), ha dimostrato che entrambi i trattamenti tendono ad essere efficaci e che, probabilmente, le differenze di risultato tra i due metodi non presentano significato clinico (Seidler e Wagner 2006).

3.3 EMDR

L'EMDR è un trattamento psicoterapeutico efficace, ma controverso proposto alla fine degli anni '80 da Francine Shapiro (Shapiro 1989, Shapiro, 1989b), per il trattamento dei ricordi traumatici e dei problemi emotivi causati da inquietanti esperienze di vita ed eventi traumatici.

L'EMDR è un approccio terapeutico complesso che integra elementi di molti orientamenti tradizionali psicologici, tra cui psicodinamico, cognitivo-comportamentale, esperienziale, fisiologico, e le terapie interazionali e li combina in protocolli strutturati (Shapiro 2002).

Per spiegare e predire gli effetti del trattamento con la terapia EMDR osservati Shapiro ha sviluppato la teoria del trattamento adattivo dell'informazione (AIP) (Shapiro 1995, Shapiro 2001, Shapiro 2002). Il modello AIP postula l'esistenza di un sistema di elaborazione delle informazioni che assimila le nuove esperienze nelle reti di memoria già esistenti, che contengono pensieri, immagini, emozioni e sensazioni correlati. Queste reti sarebbero alla base della percezione, degli atteggiamenti e del comportamento. Quando lavora in modo appropriato, il sistema di elaborazione delle informazioni innato "metabolizza" o "digerisce" nuove esperienze (Shapiro 2001).

Quando si verifica un evento traumatico o molto negativo, l'elaborazione delle informazioni può essere incompleta. Il modello di Shapiro AIP (1995, 2001, 2006) postula che un evento particolarmente doloroso o un'esperienza possano venire memorizzati in forma "stato-specifica", il che significa congelati nel tempo in una loro rete neurale, non in grado di connettersi con altre reti di memoria che contengono informazioni adattive. Ricordi disfunzionali memorizzati potrebbero così gettare le basi per risposte disadattive future, perché la percezione di situazioni attuali sono automaticamente collegate con le reti di memoria associate. Quando una memoria è codificata in questo modo, ovvero congelata nel tempo, le percezioni originali possono continuare ad essere innescate da situazioni simili, con conseguenze emotive e cognitive e reazioni comportamentali inappropriate, e lo stesso vale per i sintomi evidenti (ad esempio, alta ansia, incubi,

pensieri intrusivi). Pertanto nel modello AIP, i sintomi sono visti come il risultato dell'attivazione di memorie che non sono state adeguatamente trattate ed immagazzinate (Solomon e Shapiro 2008).

Durante il trattamento EMDR, il paziente viene indotto a concentrarsi su materiale emotivamente disturbante (pensieri negativi, immagini e sensazioni corporee) e contemporaneamente su uno stimolo esterno alternativo. Lo stimolo più comunemente usato sono movimenti oculari laterali o altri stimoli come il tapping alternato delle due mani o stimolazioni sonore alternate bilaterali.

Nonostante il suo nome, l'EMDR non è una procedura semplice, dominata dall'uso dei movimenti oculari ripetuti. Esso consiste in un gran numero di elementi, oltre ai movimenti oculari, come la selezione e la focalizzazione su immagini, la valutazione cognitiva, la ristrutturazione cognitiva, l'identificazione mirata di input sensoriali legati al trauma (descritto in seguito), il far emergere in modo sequenziale e mirato le informazioni, e l'esposizione in modo dosato. L'EMDR è un approccio che comprende anche una serie di elementi che potrebbero essere visti come fattori "aspecifici" (ad esempio, alleanza terapeutica, aspettativa) (Shapiro, 1999).

Di conseguenza l'EMDR contiene molti componenti efficaci, che sono tutti pensati per contribuire a migliorare il trattamento e l'assimilazione necessaria per la risoluzione adattiva.

Questi includono:

- Collegamento e allineamento delle componenti di memoria: focus del paziente su diverse componenti di memoria (immagini, emozioni e sensazioni fisiche, attuale credenza negativa e desiderata credenza positiva) sembra in grado di facilitare l'elaborazione, in quanto consente l'attivazione di diversi aspetti delle informazioni disfunzionali memorizzate, codificate in reti di memoria diverse.
- La libera associazione: durante il lavoro, i clienti sono invitati a riferire su eventuali nuove conoscenze, associazioni, emozioni, sensazioni ed immagini che emergono. Questo metodo può creare legami associativi tra il trauma originale e altre esperienze correlate e informazioni, contribuendo così alla rielaborazione del materiale traumatico (Rogers e Silver 2002).
- Mindfulness: ". Lasciare tutto ciò che accade, accada" incoraggiare i pazienti a " notare solo " e di far emergere un osservatore stabilizzato in grado di facilitare l'elaborazione emotiva. Questo può migliorare la capacità del cliente a rimanere presente con materiale difficile durante la lavorazione (Teasdale 1999, Siegel 2007)

- Consapevolezza somatica: dirigendo l'attenzione del paziente sulle sensazioni fisiche lo si può aiutare ad identificare le sensazioni fisiche separandole da interpretazioni negative e si possono aiutare i pazienti a riconoscere la mutevolezza delle sensazioni.
- Ristrutturazione cognitiva: (Beck et al 1979) il processo terapeutico può essere facilitato identificando le credenze dei pazienti in se stessi di tipo negativo o irrazionale e costruendo una ristrutturazione in grado di promuovere una fiducia in se stessi con significato adattativo.
- Padronanza percepita: durante l'accesso ripetuto e la rievocazione delle immagini traumatiche, i pazienti possono sentirsi più in grado di controllare e manipolare il materiale inquietante e questo può migliorare la loro auto-efficacia percepita e la loro capacità di gestire stress, ansia e depressione in situazioni di minaccia (Bandura, 1997).
- Effetti di movimenti oculari o altre stimolazioni bilaterali: nel modello AIP stimolazioni bilaterali (BLS) vengono applicate per aiutare a stimolare globalmente il sistema di elaborazione intrinseca del cervello, portando ad un cambiamento di memoria globale, con nuove associazioni in grado di collegare i ricordi traumatici.

3.4 Le otto fasi protocollo EMDR

Il protocollo EMDR prevede l'accesso alle informazioni memorizzate legate all'evento traumatico, l'individuazione delle emozioni e sensazioni fisiche ad esso associate, la stimolazione del sistema di elaborazione innato attraverso le procedure standardizzate (compresa la stimolazione bilaterale), e la facilitazione del collegamento tra le reti di memoria, in modo da portare verso una risoluzione adattiva (Solomon e Shapiro 2008).

Il protocollo base EMDR consiste in una sequenza strutturata di componenti di trattamento composta di otto fasi (Shapiro 1999, Solomon e Shapiro 2008)

- Fase 1. Storia del paziente e pianificazione del trattamento.
In questa prima fase il terapeuta raccoglie una storia completa del paziente, valuta la sua disponibilità per il trattamento e sviluppa un piano di trattamento. Paziente e terapeuta individuano i possibili target per il trattamento EMDR. Questi includono ricordi angoscianti del passato, le situazioni attuali che causano disturbi emotivi e le specifiche competenze utili per il futuro benessere del paziente.

- Fase 2. Preparazione.

Lo scopo di questa seconda fase è di stabilire una relazione terapeutica tra il terapeuta e il paziente; per definire opportune aspettative circa la terapia; per dare al paziente alcune informazioni sulla teoria EMDR e di insegnare al paziente una serie di specifiche tecniche di immaginazione e di riduzione dello stress per gestire stress emotivi che possono insorgere durante o dopo una sessione. In effetti, un obiettivo del trattamento EMDR è produrre cambiamenti rapidi ed efficaci mentre il paziente mantiene l'equilibrio durante e tra le sessioni.

- Fase 3. Valutazione.

Durante questa fase, il terapeuta e il paziente identificano congiuntamente l'episodio di memoria che servirà come target per quella sessione. Per fare questo i due identificano l'immagine mentale (un'immagine o una scena), le credenze, le emozioni e sensazioni fisiche che meglio rappresentano questa memoria.

- Fase 4. Desensibilizzazione.

Durante questa fase al paziente viene chiesto di concentrarsi sul target precedentemente identificato, mentre il terapeuta effettua una stimolazione bilaterale (provocando il movimento pendolare degli occhi, toccando alternativamente le mani o stimoli uditivi), con spostamenti e cambi di messa a fuoco appropriati affinché i livelli di disturbo associati al ricordo diminuiscano. La risposta del cliente alla fine di ogni serie di stimoli determina il modo in cui il clinico dirige il successivo focus di attenzione e può comportare una variazione della lunghezza, velocità, e anche tipo di stimolazione utilizzato.

- Fase 5. Installazione.

L'obiettivo di questa fase è aumentare la forza della cognizione positiva, ovvero ciò che la persona vorrebbe credere di se stessa ripensando all'episodio traumatico. Per fare questo il protocollo prevede l'utilizzo dei movimenti oculari bilaterali.

- Fase 6. Scansione del corpo.

In questa fase il terapeuta e pazienti verificano se ci siano tensioni residue a livello di sensazioni fisiche. Queste risposte somatiche, se ancora presenti nel corpo della persona, diventano un nuovo target bilaterale del trattamento.

- Fase 7. Chiusura.

Questa fase viene utilizzata per permettere alla persona di terminare la sessione e di sentirsi in grado di tollerare le sensazioni, sentimenti e pensieri che sono stati analizzati insieme con il terapeuta, anche nella sua vita di ogni giorno.

- Fase 8. Rivalutazione.

Questa fase è l'inizio della sessione successiva. Il terapeuta e il paziente valutano insieme i progressi fatti, per essere sicuri che i risultati positivi siano stati mantenuti. In questa fase possono essere individuati nuovi ricordi che necessitano di trattamento.

In questi anni, oltre al protocollo base EMDR, sono stati sviluppati protocolli speciali per altre applicazioni, come ad esempio per i bambini (Tinker e Wilson 1999), per adolescenti (Greenwald 1999), per lo sviluppo di abilità di coping adattivo (Korn e Leeds 2002), per i gruppi (EMDR Integrative Group Treatment Protocol) (Jarero et al. 2008), per recenti incidenti critici (EMDR-prec) (Jarero et al. 2011), per i recenti episodi traumatici (R-TEP), (Shapiro e Laub, 2013) e altri (si veda Luber, 2012).

3.5 Ipotesi sul meccanismo di funzionamento del trattamento EMDR

Un'ipotesi generale è che l'EMDR evoca uno stato particolare di coscienza in cui è possibile trattare efficacemente i ricordi traumatici. L'EMDR facilita l'elaborazione dei ricordi traumatici in modo tale che questi diverrebbero maggiormente integrabili con le altre informazioni stoccate nella memoria (Gunter e Bodner 2009).

Sebbene l'EMDR sia ora considerato un trattamento efficace per PTSD e altri disturbi, c'è ancora un dibattito sui meccanismi del suo funzionamento.

In un recente studio Maxfield (2008) ha osservato che l'EMDR è molto di più di una serie di movimenti oculari, tuttavia una gran parte della controversia in corso riguarda il fatto che i movimenti oculari sono una componente attiva del trattamento e potrebbero facilitare l'elaborazione della memoria.

Ci sono una varietà di teorie su come i movimenti oculari potrebbero contribuire a questo processo. Il modello AIP vede i movimenti oculari e altre forme di stimolazione bilaterale, come uno degli elementi che servono a facilitare l'elaborazione delle informazioni (Solomon e Shapiro, 2008).

Alcuni studi (Barrowcliff et al. 2003, Elofsson et al. 2008, Sondergaard e Elofsson 2008, Sack et al. 2009) hanno esaminato gli effetti fisiologici specifici dei movimenti oculari durante le sessioni di trattamento

EMDR. I risultati di questi studi suggeriscono che i movimenti oculari sono associati con un aumento dell'attività del parasimpatico. I cambiamenti fisiologici durante le sessioni di EMDR sarebbero diminuzione della frequenza cardiaca e della conduttanza cutanea, aumento della variabilità della frequenza cardiaca, aumento della temperatura e della frequenza respiratoria.

In altri studi, i movimenti oculari hanno causato una diminuzione di vivacità ed emotività dei ricordi traumatici, così come un aumento della capacità di accedere alla memoria (van den Hout et al. 2001, Christman et al. 2003, Barrowcliff et al 2004, Gunter & Bodner 2008).

Tuttavia Solomon e Shapiro (2008) sostengono che in questo momento non sia possibile ipotizzare una causalità tra il cambiamento nella vivacità del ricordo e il dearousal fisiologico, inoltre è difficile stabilire se questi elementi siano uniti o separati.

Mentre alcuni studi hanno concluso che non ci sono prove che EM contribuiscono al risultato del trattamento (Cahill et al. 1999, Lohr et al. 1998, Lohr et al. 1999, Davidson e Parker 2001), diversi studi hanno dimostrato che i movimenti oculari diminuiscono la vivacità delle immagini della memoria e l'emozione associata (Sharpley et al. 1996, Andrade et al. 1997, Kavanagh et al. 2001, van den Hout et al. 2001, Engelhard et al. 2010, Jeffries e Davis 2013). Questi studi sembrerebbero suggerire che i movimento oculari possono dare un contributo al trattamento diminuendo la vivacità e la salienza della memoria del passato e del futuro.

Sono state proposte alcune ipotesi sul meccanismo di azione correlato alla stimolazione bilaterale.

Account	Proposed Mechanism of Action
Disruption in working memory	Disruption of the traumatic recollection in working memory
Psychological distancing/ detached processing	Evocation of a sense of psychological distance from trauma
Increased hemispheric communication	Neurological communication across the two brain hemispheres
Psychophysiological	
Orienting response	Relaxation and/or cognitive flexibility
REM	Evocation of an REM-like mind-brain state
Reciprocal inhibition	Coupling of traumatic recollection and relaxation

Fig 1. Possibili meccanismi di funzionamento del trattamento EMDR (Gunter, Bodner 2009).

La spiegazione della risposta di orientamento afferma che i movimenti oculari bilaterali suscitano una risposta riflessa di orientamento mentre l'attenzione cosciente viene attirata verso una minaccia potenziale. Questa risposta porta inizialmente a una risposta di congelamento, ma poi ad una sensazione di

rilassamento, che agisce per desensibilizzare il ricordo traumatico (Sondergaard e Elofson 2008). La risposta di orientamento è anche associata ad una fase riflessiva di esplorazione in cui l'attenzione, funzioni esecutive, e altri processi cognitivi diventano più mirati, efficienti, e flessibili (MacCulloch e Feldman 1996).

La teoria Rapid Eye Movement (REM) durante il sonno propone che i movimenti oculari producano durante l'EMDR uno stato neurobiologico simile al sonno REM, durante il quale i processi di consolidamento della memoria e di integrazione avvengono. Stickgold (2002, 2008) ha proposto che l'EMDR possa suscitare un cambiamento emotivo delle memorie sensoriali da implicito a memoria semantica esplicita.

Una terza spiegazione suggerisce che i movimenti oculari ritmici suscitino una risposta di rilassamento che non è compatibile con le reazioni fisiologiche legate al ricordo traumatico (per esempio ansia, paura). Abbinamenti ripetuti di un ricordo traumatico e una risposta di rilassamento alla fine estinguono la risposta ansia inizialmente associata con la memoria (Sondergaard e Elofsson, 2008)

Un'altra spiegazione sul funzionamento dell'EMDR riguarda la sua capacità di allontanare memorie traumatiche aumentando la flessibilità dell'attenzione. Il degrado di un'immagine traumatica tenuto in memoria di lavoro con i movimenti oculari può fornire ai pazienti un senso di distanza dall'evento traumatico (Gunter e Bodner 2008, Maxfield et al. 2008). Inoltre l'istruzione data al paziente di essere consapevole di ciò che sta accadendo nelle sue sensazioni corporee, senza giudicare, pur concentrandosi sui ricordi traumatici fornirebbe un trattamento ottimale della memoria (Shapiro, 2001). Questo approccio è simile ad altre pratiche psicoterapeutiche efficaci che mirano a favorire la consapevolezza, accettazione e consapevolezza metacognitiva (Lee 2008). Questa divisione dell'attenzione tra la memoria traumatica e un compito distrazione può anche aumentare la flessibilità cognitiva e attentionale (Kuiken et al. 2002).

Alcuni studi hanno anche esaminato l'aumento della comunicazione inter-emisferica per l'EMDR. Propper e Christman (2008) dimostrano che i movimenti oculari orizzontali possono migliorare il recupero dei ricordi episodici e dei contenuti associati, che a sua volta facilita la rielaborazione.

Una recente spiegazione di come potrebbe funzionare EMDR è stata derivata dalla teoria della memoria di lavoro (WM) (Andrade et al. 1997, Gunter e Bodner 2009). Questa teoria implica che il recupero di una memoria di un evento richiede risorse di memoria di lavoro. Se un compito secondario viene eseguito durante il recupero, meno risorse saranno disponibili per richiamare la memoria, e quest'ultima sarà vissuta come meno intensa ed emozionale. I movimenti oculari sarebbero un compito secondario che tassa la memoria di lavoro.

La diminuzione della vivacità ed emotività rende la memoria specifica meno saliente e meno dolorosa. Questo può aumentare il senso del cliente di distacco dalla memoria traumatica, sia rispetto a ricordi

traumatici del passato (flashback) o ai ricordi che potenzialmente possono assumere la forma di immagini intrusive relative ad eventi futuri (il flash forward) (Engelhard et al 2011, van den Hout et al. 2011). I dati suggeriscono che le procedure come i movimenti oculari hanno effetti di memoria che sono generali, che interessano la componente esecutiva centrale della memoria di lavoro, nonché gli aspetti fonologici visuospatiali (Gunter e Bodner 2008, Maxfield et al. 2008, van den Hout et al. 2011).

Inoltre è importante ricordare che, oltre ai movimenti oculari, altri tipi di stimolazione bilaterale (ad esempio, handtaps bilaterali e toni audio) hanno dimostrato di avere utilità clinica (Shapiro 1995). Recentemente Gunter e Bodner (2008) hanno scoperto in soggetti non traumatizzati che la copia di forme geometriche complesse mentre si concentravano su ricordi spiacevoli ha prodotto benefici. Saranno necessari futuri studi per trovare il meccanismo, o i meccanismi, che possano spiegare pienamente l'efficacia di questi diversi tipi di stimoli.

Per concludere, Gunter e Bodner (2009) evidenziano che è improbabile che un singolo meccanismo di quelli individuati in precedenza possa essere sufficiente per comprendere tutti gli effetti benefici dell'EMDR, anche perché l'EMDR include diversi componenti di trattamento attivo.

In un possibile modello integrativo (figura 2), proposto da Gunter e Bodner (2009), la duplice componente del compito di EMDR porta ad una perturbazione nella memoria associata con un senso di allontanamento dai ricordi traumatici. Questo potrebbe portare ad una rielaborazione della memoria funzionale e di conseguenza indurre alcuni cambiamenti psicofisiologici. La rielaborazione della memoria e cambiamenti psicofisiologici potrebbero a loro volta migliorare i sintomi di PTSD.

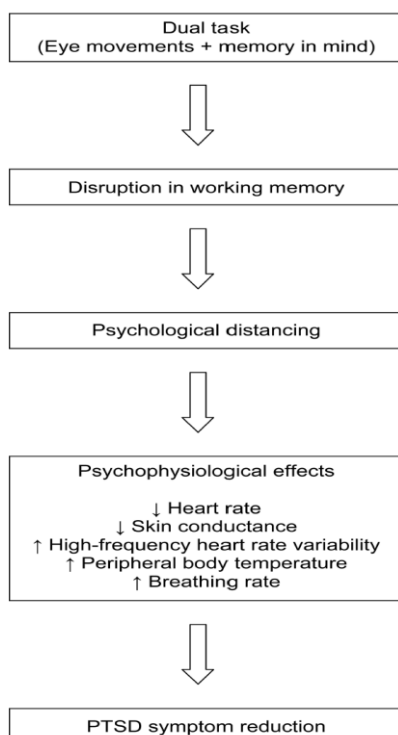


Fig. 2. Potenziale meccanismo d'azione dell'EMDR in un modello integrativo Gunter e Bodner (2009)

4. Effetto della tDCS cerebellare sulle emozioni esplicite ed implicite

4.1 Introduzione

L'obiettivo di questo esperimento è stato quello di valutare il coinvolgimento del cervelletto nella modulazione di emozioni e stati di arousal. Per fare questo abbiamo valutato gli effetti impliciti ed espliciti di una stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) anodica al cervelletto e l'abbiamo confrontata con la stimolazione anodica di un altro sito la cui importanza sta emergendo nella modulazione delle emozioni: la corteccia prefrontale ventrolaterale destra (rVLPFC) e con una stimolazione placebo (sham).

Come accennato in precedenza, diversi studi ormai hanno dimostrato il ruolo del cervelletto nelle funzioni affettive, emotive e nella memoria (Nashold & Slaughter 1969, Heath et al. 1974, Heath 1977, Schmahmann 2008). Ad esempio è stato dimostrato che la stimolazione cronica, attraverso l'impianto di elettrodi, del verme è in grado di normalizzare il comportamento in pazienti profondamente disregolati da un punto di vista emotivo (Heath 1977), inoltre, pazienti colpiti da ictus, o che hanno subito interventi di rimozione di tumori nel lobo posteriore del cervelletto, mostrano cambiamenti significativi nel comportamento (Schmahmann, 2008). Esiste anche una condizione clinica, la sindrome cognitivo-affettiva cerebellare, che si può osservare in seguito a lesioni del cervelletto posteriore e del verme, caratterizzata da disfunzioni esecutive, disinibizioni comportamentali e disregolazione emotiva (Schmahmann e Sherman, 1998). Infine occorre ricordare che anomalie strutturali del cervelletto sono legate a cambiamenti cognitivi affettivi e comportamentali osservabili in disordini psichiatrici quali l'autismo e la schizofrenia.

Studi recenti hanno dimostrato che tra le varie funzioni, la rVLPFC è la regione più comunemente attivata in compiti di regolazione emotiva (Berkman & Lieberman 2009), è coinvolta nell'esperienza soggettiva delle emozioni negative (Cochsner et al. 2004) ed è risultata essere una delle strutture cerebrali coinvolte nella regolazione del dolore sia fisico che sociale (Riva et al. 2015).

4.2 tDCS

La polarizzazione della corteccia cerebrale mediante stimolazione con corrente continua è stata inizialmente introdotta intorno al 1950 in studi su animali, in particolare ratti e gatti (Artola et al. 1990, Creutzfeld et al. 1962, Purpura & McMurtry 1965).

La tDCS è stata poi presto utilizzata come strumento di cura e di ricerca su soggetti umani, in particolare su pazienti affetti da depressione, ictus o malattia di Parkinson. È una tecnica non invasiva, facile da utilizzare

ed è in grado di modificare l'eccitabilità cerebrale mediante il posizionamento di piccoli elettrodi di polarità opposta su varie zone dello scalpo (Utz, Dimova, Oppenlander & Kerkhoff 2010).

La tDCS, essendo un impianto statico, non è in grado di indurre potenziali d'azione neuronali, ma sembra portare a una de- o iper- polarizzazione della membrana a riposo, agendo in questo modo sullo stato di eccitabilità dei neuroni; viene quindi considerata una tecnica neuromodulatoria. Non sembra, inoltre, indurre direttamente una consistente depolarizzazione neuronale, bensì modulare l'attivazione dei canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti e dei recettori NMDA (Clausi 2010).

Il funzionamento esatto della tDCS non è ancora del tutto noto, ma sia dai primi studi sugli animali, sia da studi successivi è emerso che la stimolazione anodica (polarizzazione positiva), aumenta l'eccitabilità della corteccia cerebrale, aumentando l'ampiezza dei potenziali evocati e la frequenza di scarica neuronale spontanea, mentre la stimolazione catodica (polarizzazione negativa) porta a un'iperpolarizzazione e quindi a una diminuzione dell'eccitabilità (Nitsche & Paulus 2000). Tali effetti condizionanti la tDCS sono stati attribuiti alle modificazioni del potenziale di membrana a riposo nei neuroni corticali (Purpura & McMurtry 1965).

Negli ultimi anni la tDCS è stata utilizzata in diverse aree di sperimentazione ed è emerso che questa è in grado di influenzare anche numerose funzioni cognitive, tra le quali la memoria di lavoro e l'apprendimento (Ferrucci & Priori 2014).

4.3 Cervelletto limbico

Una delle prime pubblicazioni riguardanti il coinvolgimento cerebellare nella sperimentazione delle emozioni riguardava un paziente sottoposto a stimolazione elettrica del nucleo dentato e del peduncolo superiore: questa stimolazione provocava l'insorgenza di sentimenti spiacevoli nel paziente (Nashold & Slaughter 1969).

Ulteriore supporto all'ipotesi del coinvolgimento cerebellare emotivo è stata fornita dall'esperienza di un paziente con un disturbo emotivo, sottoposto a stimolazione elettrica del nucleo fastigiale del cervelletto: in questo studio è stato dimostrato che le scariche elettriche indotte dalla stimolazione erano correlate con l'esperienza di rabbia e tensione del soggetto (Heath et al. 1974). Spostando poi l'attenzione dello studio dai nuclei cerebellari profondi agli strati più superficiali del cervelletto, Heath ha dimostrato che la stimolazione cronica del verme, eseguita utilizzando elettrodi subdurali, è in grado di normalizzare il comportamento in pazienti profondamente disregolati da un punto di vista emotivo (Heath 1977).

Schmahmann, in un articolo del 2008, afferma che il cervelletto riveste un ruolo importante anche per l'espressione dell'amore e per le emozioni trattenute in modo intenso. Dopo aver visitato un numero consistente di pazienti affetti da stroke cerebellare, Schmahmann, notò che coloro che avevano avuto un ictus del lobo anteriore del cervelletto, che coinvolgeva l'arteria cerebellare superiore, mostravano atassia omolaterale allo stroke, quando l'ictus invece colpiva il lobo posteriore del cervelletto il rating score dell'atassia era normale, ma erano presenti anomalie nel comportamento emotivo.

Schmahmann e Sherman (1998) furono i primi a descrivere una condizione clinica caratterizzata da disfunzioni esecutive, disinibizione comportamentale e disregolazione emotiva, derivata da lesioni del cervelletto posteriore e del verme. Problemi comportamentali simili sono stati riscontrati in bambini con lesioni estese al verme. Quando è coinvolta quest'area sembra esserci un appiattimento dell'espressione emozionale ed un cambiamento comportamentale. Alcuni di loro smettevano di parlare confinandosi in quello che viene definito "mutismo cerebellare". Inoltre vi era un cambiamento nei loro comportamenti: alcuni diventavano impulsivi, irritabili e aggressivi, altri invece regredivano, diventando più giocherelloni e mostravano marcati cambiamenti nei loro comportamenti da un momento all'altro.

Anche se lesioni cerebellari non risultano sempre collegate a comportamenti anormali o patologici, è stato dimostrato un legame fra danno cerebellare e deficit di regolazione nel pianto e nel riso patologici (Parvizi et al. 2001).

Il fatto che il cervelletto sia strettamente connesso con un ampio range di strutture limbiche quali l'amigdala, l'ippocampo e il setto, così come la corteccia cerebrale, incluse alcune aree prefrontali, fornisce un forte supporto neuroanatomico a favore dell'ipotesi di partenza di un coinvolgimento cerebellare nella regolazione emotiva. In particolare, le connessioni fra il cervelletto e il sistema limbico e le proiezioni cerebello-talamo-corticali forniscono un fondamento neuroanatomico per le interazioni cognitive ed emozionali (Shutter & van Honk, 2009).

Cambiamenti spontanei dell'umore ed esperienze emozionali sono stati documentati anche in soggetti sottoposti a stimolazione cerebellare per la cura dell'epilessia; questa stimolazione portava ad alcuni effetti collaterali inaspettati molto positivi, tra i quali un miglioramento dell'aggressività e dell'ansia (Cooper, 1985). In accordo con quanto appena detto, studi più recenti hanno dimostrato come il successo degli interventi farmacologici e psicologici nel trattamento di questi disordini sia associato a un miglioramento nella funzione cerebellare.

L'ipotesi per cui il cervelletto sembra essere coinvolto in queste funzioni è avvalorata dalla scoperta di alcune sindromi cerebellari (come la sindrome cognitivo-affettiva cerebellare e la posterior fossa syndrome), dal fatto che sia coinvolto in alcuni disturbi psichiatrici (tra i quali l'autismo e la schizofrenia) e

dal fatto che la necrosi dell'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA, posterior inferior cerebellar artery) sembra portare a un consistente ritiro emozionale (Exner et al. 2004).

4.3.1 Il cervelletto e i disturbi psichiatrici

Studi di neuroimaging funzionale hanno dimostrato che i cambiamenti cognitivi, affettivi e comportamentali osservabili in disordini psichiatrici quali ad esempio l'autismo e la schizofrenia sono stati collegati ad anomalie strutturali del cervelletto (Timman & Daum, 2007). Le sindromi psichiatriche oggi associabili a un danno del cervelletto sono due:

L'autismo: i disturbi dello spettro autistico sono un insieme di disturbi neuroevolutivi caratterizzati da deficit nelle abilità sociali e nella comunicazione, da comportamento stereotipato e ripetitivo e da deficit cognitivi. L'autismo è determinato da cause genetiche e ambientali, non ancora del tutto note. Tuttavia in numerosi soggetti affetti da autismo è stata riscontrata un'elevata incidenza di compromissione strutturale o funzionale del cervelletto. Da qui è emersa l'ipotesi secondo la quale il cervelletto sembrerebbe rivestire un ruolo chiave oltre che nell'insorgenza della patologia stessa anche nell'interazione sociale e nel comportamento di questi pazienti. Diversi studi sembrano testimoniare quest'ipotesi: già nel 1998, in uno studio condotto da Courchesne e colleghi è emerso che tra i danni a carico del sistema nervoso più frequentemente relati con l'autismo possiamo identificare l'ipoplasia cerebellare e un ridotto numero di cellule di Purkinje; da uno studio condotto con risonanza magnetica che metteva a confronto bambini autistici e non, è emerso che i primi avevano un ridotto volume del verme cerebellare rispetto ai secondi (Webb, 2009); un ridotto volume cerebellare e una ridotta densità di materia grigia nel cervelletto destro è stato riscontrato anche nella sindrome di Asperger, disturbo evolutivo imparentato con l'autismo (Hallahan et al., 2009; Yu, Cheung, Chua, & McAlonan, 2011). Infine uno studio più recente ha mostrato come la caratteristica comune a soggetti con disturbo dello spettro autistico sia un'anomalia strutturale e funzionale del cervelletto (Fatemi et al., 2012).

La schizofrenia: la schizofrenia viene definita come una "sindrome da disconnettività", caratterizzata da difficoltà nella coordinazione e nel monitoraggio di processi relativi all'elaborazione cognitiva e affettiva. A livello neurale sembra rivestire un ruolo importante la connettività tra nodi collocati nella regione prefrontale, nei nuclei talamici e nel cervelletto (Andreasen, 1999). Successivi studi DTI hanno avvalorato l'ipotesi dell'esistenza di disturbi della connettività nella schizofrenia: nei pazienti affetti da questa patologia è stata riscontrata una riduzione significativa del volume del verme cerebellare (Okugawa et al., 2003) e un'anormalità della sostanza bianca nei peduncoli cerebellari (Okugawa et al., 2005).

Rogers e colleghi (2012) ritengono, inoltre, che i cambiamenti nel cervelletto comunemente osservati nell'autismo e nella schizofrenia possano essere collegati ad anomalie dell'attività dopaminergica nella

corteccia prefrontale mediale. Nei topi, la stimolazione applicata al nucleo dentato provoca il rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale mediale. Estendendo questi risultati ai pazienti, Rogers ha suggerito che i cambiamenti neuropatologici del cervelletto, spesso osservati in pazienti affetti da autismo, schizofrenia e altri disordini cognitivi, possano essere legati a una produzione dopaminergica anomala nella corteccia prefrontale mediale. Tale disregolazione potrebbe essere associata a deficit della memoria a breve termine, dei meccanismi di ricompensa e della motivazione.

4.3.2 Cervelletto e tDCS

Diversi studi hanno dimostrato come la tDCS possa influenzare l'adattamento motorio, l'apprendimento, la memoria e l'elaborazione emozionale in adulti sani (Ferrucci & Priori 2013). Il cervelletto è una struttura molto sensibile alla corrente elettrica diretta, anche se non è ancora del tutto evidente come quest'ultima lo condizioni. L'ipotesi maggiormente condivisa è quella per cui la tDCS sembrerebbe influenzare l'attività cerebellare interferendo con la Long Term Depression (LTD) delle cellule di Purkinje, alterandone la calibrazione del potenziale di membrana e quindi delle loro proprietà di pacemaker. Inducendo cambiamenti funzionali nel cervelletto, presumibilmente agisce sulle strutture corticali primariamente coinvolte nel controllo motorio, cognitivo ed emozionale attraverso proiezioni efferenti cerebellari. Sembrerebbe anche che la LTD delle cellule di Purkinje abbia un ruolo non solo nelle funzioni motorie, ma anche nei compiti cognitivi (Vigot 2003).

Ad oggi i cambiamenti indotti dalla tDCS nelle funzioni cognitive e comportamentali cerebellari sono stati inizialmente verificati in compiti che coinvolgevano la memoria di lavoro. Da questi studi è emerso che in seguito alla ripetizione di un esercizio di working memory sia la tDCS anodica che catodica sono in grado di migliorare la prestazione dei soggetti. In particolare, è risultato che la stimolazione ha effetti a breve termine sulla prestazione, aspetto questo che sembra suggerire che la tDCS sia in grado di influenzare l'eccitabilità cerebellare e di causare un cambiamento di breve durata nella performance di compiti motori e di memoria di lavoro (Ferrucci 2008). Sembrerebbe che il meccanismo alla base di tali effetti fisiologici e comportamentali riguardi la modulazione dell'output cerebellare sulle strutture cerebrali. Questa ipotesi è stata analizzata in uno studio di Galea e colleghi (2009) che ha dimostrato che la tDCS catodica provoca una riduzione dell'inibizione cerebello-cerebrale, ovvero una riduzione dell'inibizione tonica che le cellule di Purkinje esercitano sulle aree di proiezione cerebellare, con un effetto secondario sul circuito cerebello-talamo-corticale.

Ferrucci e colleghi (2012) sono inoltre andati a valutare se la tDCS applicata sul cervelletto fosse in grado di influenzare il riconoscimento delle emozioni facciali. A tal fine hanno sottoposto 21 soggetti sani a un compito di riconoscimento delle emozioni facciali, prima e dopo tDCS: è emerso che la tDCS sia anodica che

catodica migliora la risposta per le emozioni negative facciali, lasciando la percezione di espressioni positive e neutre immutata. Per verificare la validità e specificità di questi risultati, lo stesso compito è stato fatto eseguire stimolando la corteccia prefrontale destra, ma in questo caso non sono stati evidenziati effetti significativi.

Da questo studio è emerso che la stimolazione tDCS altera il modo in cui soggetti sani riconoscono specifiche espressioni facciali e che il cervelletto ha un ruolo diretto nel riconoscimento di emozioni negative.

In uno studio più recente, Ferrucci e colleghi (2013), stimolando il cervelletto mediante tDCS hanno confermato il ruolo attivo di quest'area nell'apprendimento procedurale, un processo implicito che coinvolge processi di apprendimento automatici, associativi e non intenzionali (Dayan et al., 2011; Meltzoff et al., 2009) e hanno dimostrato che la tDCS è in grado di aumentare l'implicit learning attraverso la modulazione del cervelletto. I cambiamenti indotti dalla tDCS cerebellare nell'apprendimento implicito, osservati in questo studio, trovano riscontro anche in studi di neuroimaging che mostrano un'attivazione dell'area frontoparietale durante l'apprendimento esplicito di fatti ed eventi (Honda et al. 1998) e un'attivazione cerebellare durante l'apprendimento procedurale (Jenkins et al., 1994).

Come abbiamo visto nell'ultima parte del paragrafo precedente, il cervelletto è coinvolto anche nell'autismo, nella schizofrenia e in altri disordini cognitivi. Riallacciandoci agli studi di Rogers (2012), secondo il quale in questi pazienti l'alterazione del cervelletto sembrerebbe legata a una disfunzione della corteccia prefrontale mediale e alla sovrapproduzione dopaminergica, la tDCS potrebbe rivestire un ruolo fondamentale poiché sembrerebbe essere in grado di riequilibrare i sistemi dopaminergici e di migliorare quindi in parte le condizioni di vita di questi pazienti.

4.4 Corteccia Prefrontale Ventrolaterale (VLPFC)

La rVLPFC è coinvolta durante l'esecuzione di compiti che coinvolgono il controllo motorio, il controllo di comportamenti rischiosi, il ritardo nella gratificazione, la regolazione emotiva incidentale, il controllo del comportamento incidentale e la regolazione del dolore incidentale. Mentre l'attività di questa regione è spesso bilaterale, c'è una tendenza della rVLPFC ad essere maggiormente coinvolta in molti processi di autocontrollo rispetto alla VLPFC di sinistra (Aaron et al. 2004; Chikazoe, 2010). Tra la VLPFC destra e sinistra sussiste una dissociazione funzionale, ma è importante notare che i processi in ciascun emisfero possono essere simili; potrebbe quindi essere la modalità con la quale i processi si attuano, ciò che cambia da un emisfero all'altro (Cohen et al., 2013).

Per quanto riguarda la rVLPFC questa risulta essere essenziale al controllo esecutivo; una funzione principale è quella di esercitare l'autocontrollo sul comportamento. La rVLPFC è infatti ben posizionata per fungere da regione neurale fondamentale coinvolta nell'attivazione dell'autocontrollo: essa è infatti collegata con altre regioni prefrontali implicate nelle funzioni di controllo come la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la corteccia prefrontale mediale (mPFC), la corteccia del cingolo anteriore (ACC) e la corteccia orbitofrontale (OFC) (Miller & Cohen, 2011).

La rVLPFC è anche funzionalmente connessa all'amigdala, probabilmente attraverso la corteccia prefrontale mediale, la quale ha connessioni con entrambe le strutture (Banks et al. 2007, Lieberman et al. 2007).

La funzione principale che la rVLPFC sembra rivestire è, come appena visto, la funzione di autocontrollo: quando l'area è danneggiata, o immatura (nel caso dei bambini) o atrofizzata (a causa del normale processo di invecchiamento), produce un rendimento di qualità inferiore in tutti i compiti che richiedono l'impiego dell'autocontrollo (Buchsbaum et al. 2005, Wager et al. 2005).

Studi di letteratura hanno più volte suggerito che la VLPFC rappresenti il punto finale di una serie di network implicati nel riconoscimento delle emozioni, dove l'emozione espressa dalla mimica facciale può essere integrata nell'elaborazione emotiva successiva (Sprengelmeyer et al. 1998) o può partecipare all'elaborazione semantica di queste informazioni.

Diversi studi hanno anche dimostrato che cambiamenti nell'attività di rVLPFC sono associati con numerosi disturbi delle emozioni, tra cui la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore (Phillips et al, 2003). In pazienti con disturbo depressivo maggiore in seguito ad espressioni emotive di paura è stata rilevata una risposta neurale diminuita nelle regioni corticali prefrontali ventrali.

Questa regione, inoltre, è stata collegata alla regolazione di stimoli emotivi, in particolar modo di quelli aggressivi (Blair, 2005); nello specifico, si pensa che la rVLPFC eserciti un controllo inibitorio top-down sulle strutture limbiche. La rVLPFC proietta sulle regioni limbiche del cervello, inibendo la reattività dell'amigdala durante la regolazione emotiva intenzionale o automatica, inoltre inibisce la corteccia cingolata anteriore durante l'analgesia placebo e la regolazione della reazione alla minaccia sociale. In aggiunta, la rVLPFC è implicata nell'inibizione della risposta motoria e nella regolazione di comportamenti aggressivi.

4.4.1 rVLPFC ed emozioni

Una revisione della letteratura (Berkman & Lieberman 2014) indica che la rVLPFC è la regione più comunemente attivata in diversi compiti della regolazione emotiva; questo studio mette in luce, inoltre, che un'alterazione della comunicazione tra rVLPFC e amigdala sarebbe implicata nella fobia sociale. Questi dati inoltre sembrano confermare i risultati per cui l'amigdala è coinvolta nell'esperienza soggettiva delle

emozioni negative (Ochsner et al. 2004). Interessante è notare che sussiste una relazione negativa tra la rVLPFC e l'attività dell'amigdala, il che implica che la rVLPFC potrebbe giocare un ruolo nella soppressione della reazione naturale dell'amigdala a emozioni negative (Banks et al. 2007, Lieberman et al. 2007). Un secondo studio che mette a confronto aumento e diminuzione di emozioni sia negative che positive ha dimostrato che la rVLPFC è coinvolta nella diminuzione di emozioni negative e positive (anche se più riguardo alle emozioni negative), ma non nell'aumento né delle emozioni negative né positive (Kim & Hamman 2007).

Sempre per quanto riguarda la relazione tra rVLPFC ed emozioni negative, uno studio condotto da Wager e colleghi (2008), ha dimostrato che l'attività delle rVLPFC è in correlazione con la riduzione dell'esperienza emotiva negativa durante la rivalutazione di immagini sgradevoli. Questa correlazione indica non solo che la rVLPFC è attiva quando le persone cercano di regolare le loro emozioni negative, ma anche che l'attività della rVLPFC è in relazione con la quantità di emozioni negative che un individuo è in grado di regolare.

Studi più recenti (Onoda et al. 2010, Riva et al. 2012), hanno inoltre dimostrato un coinvolgimento della rVLPFC nella regolazione del dolore derivante dal rifiuto sociale. Sembrerebbe, infatti, che persone con scarsa sensibilità al rifiuto sociale dimostrano livelli più alti di attivazione della rVLPFC quando vengono esclusi rispetto a persone con alta sensibilità al rifiuto (Riva et al. 2014).

4.4.2 rVLPFC e tDCS

A oggi sono stati condotti diversi studi di stimolazione transcranica a corrente continua sulla corteccia prefrontale ventrolaterale. Questi studi si sono concentrati principalmente sull'analisi degli effetti della tDCS sulla rVLPFC per quanto riguarda la modulazione delle risposte emotive all'esclusione sociale (Riva et al. 2012, 2014, 2015) e la modulazione delle emozioni negative (Palumbo, 2014).

Nel primo di questi studi (Riva et al. 2012), la rVLPFC veniva stimolata con tDCS anodica o sham durante la partecipazione a un gioco virtuale, Cyberball, in cui venivano portati a provare sentimenti di inclusione o esclusione sociale. Il gioco, Cyberball, consisteva nel passaggio di una palla tra due giocatori. Mentre i partecipanti erano convinti che dall'altra parte dello schermo ci fossero effettivamente altri due giocatori, il tutto era in realtà controllato da un programma computerizzato che assegnava in maniera casuale il soggetto all'esperienza dell'inclusione o esclusione sociale. Da questo esperimento è emerso che i partecipanti "esclusi" cui era stata applicata la tDCS anodica hanno riportato livelli inferiori di dolore e senso di sgradevolezza rispetto a quelli con stimolazione sham. In entrambi i casi i soggetti erano consapevoli di essere stati socialmente esclusi, ma quelli che erano stati realmente stimolati erano meno infastiditi. La stimolazione della rVLPFC sembra quindi ridurre il dolore provocato dall'esclusione sociale.

Poiché, come abbiamo visto nei paragrafi precedenti, diversi studi hanno dimostrato che la rVLPFC è coinvolta nella regolazione emotiva rispetto a stimoli a valenza negativa, la stimolazione della rVLPFC potrebbe incentivare la regolazione emotiva, riducendo la percezione del dolore sociale causato dall'esclusione sociale.

Lo studio del 2014 (Riva et al. 2014), è andato a indagare la relazione tra rVLPFC, aggressività ed esclusione sociale. Anche in questo studio il sentimento di esclusione sociale veniva innescato mediante il "Cyberball". Per quanto riguarda la valutazione del livello di aggressività, a ciascun partecipante veniva chiesto, dopo aver vissuto sentimenti di inclusione o esclusione sociale, di stabilire quanta salsa piccante avrebbero fatto bere ai loro avversari, rassicurati del fatto che questi ultimi non avrebbero mai scoperto chi li costringeva a farlo. Da questo studio è emerso che le persone mostrano livelli di aggressività minore in seguito alla stimolazione mediante tDCS anodica della rVLPFC, area cerebrale che regola le emozioni negative e il dolore legato all'esclusione sociale. La rVLPFC è quindi in grado di indebolire anche il legame tra esclusione sociale e aggressività.

Avendo quindi desunto da questi studi che la tDCS anodica su rVLPFC è in grado di ridurre sia il dolore sociale conseguente all'esclusione (presumibilmente tramite il potenziamento dell'attivazione della rVLPFC) sia la relazione tra esclusione sociale e aggressività, Riva e colleghi in uno studio più recente sono andati a testare l'effetto della stimolazione catodica sulla rVLPFC, aspettandosi che questa potesse aumentare negativamente risposte emotive all'esclusione sociale (Riva et al. 2015). Effettivamente, da questo studio è emerso che la polarizzazione cerebrale non invasiva tramite tDCS catodica su rVLPFC ha aumentato i sentimenti di dolore sociale e di emozioni negative conseguenti all'esclusione sociale. Tra i partecipanti socialmente inclusi, non è emersa alcuna differenza significativa tra stimolazione catodica e sham. Questo studio evidenzia quindi il fatto che la stimolazione catodica produce un effetto contrario (aumento delle emozioni negative conseguente all'esclusione sociale) rispetto alla stimolazione anodica della stessa regione.

Da questi studi emerge che la stimolazione della rVLPFC mediante tDCS potrebbe potenzialmente essere di particolare aiuto in condizioni cliniche legate a una disregolazione emotiva: la tDCS catodica applicata alla rVLPFC potrebbe dimostrarsi utile in trattamenti di pazienti iposensibili all'esclusione sociale, al contrario la tDCS anodica potrebbe risultare utile nei casi di ipersensibilità al rifiuto, come ad esempio soggetti affetti dal disturbo di personalità borderline.

4.5 Lo studio

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti a livello emotivo implicito ed esplicito della tDCS anodica sul cervelletto e valutare le eventuali differenze di effetto riscontrabili rispetto alla stimolazione rVLPFC o al placebo.

Il frame di riferimento in cui ci siamo mossi è sempre quello del trauma, ovvero della rappresentazione cerebrale dello stesso e della comprensione delle aree sensibili alla sua risoluzione adattiva.

A differenza dello studio successivo in cui considereremo l'effetto della stimolazione di quest'area nella terapia del PTSD, in questo studio abbiamo concentrato la nostra attenzione sull'effetto della stimolazione cerebellare e prefrontale sul richiamo di ricordi spiacevoli e piacevoli aspettandoci di notare una differenza nel modo in cui i soggetti si avvicinavano ai ricordi in seguito alla stimolazione.

In altre parole volevamo vedere se la stimolazione del cervelletto mostrasse degli effetti sulla salienza di emozioni di lieve intensità e se vi potessero essere delle differenze di effetto rispetto alla stimolazione rVLPFC.

Siamo anche partiti dal presupposto che la stimolazione transcranica con corrente continua ha dimostrato effetti significativi in vari ambiti di cura (depressione, ictus o malattia di Parkinson) ed è stata oggetto di numerosi studi volti a valutarne le potenzialità terapeutiche in patologie neurologiche e psichiatriche (Fregni & Pascual-Leone 2007).

Il motivo per cui abbiamo considerato unicamente ricordi negativi e non traumatici è costituito dal fatto che si voleva sperimentare l'effetto esclusivo della tDCS sui ricordi e sulle emozioni per avere ulteriore conferma dell'efficacia di questa tecnica nella regolazione di emozioni negative, anche indipendenti da un evento traumatico, come fondamento per l'esplorazione di ambiti patologici.

Un aspetto chiave di questo studio è stato la valutazione di componenti dell'esperienza emotiva sia esplicite che implicite, indispensabili per avere una valutazione globale dell'esperienza emotiva dell'individuo. A questo scopo ci siamo avvalsi sia di self report (mediante i questionari IES - Impact of Event Scale che misura l'impatto emotivo di un evento e POMS Profile of Mood State che misura l'umore), che di misure fisiologiche (battito cardiaco e conduttanza cutanea).

4.5.1 Indici fisiologici

La scelta di utilizzare gli indici fisiologici come strumento di valutazione psicologica è stata già effettuata in diversi studi (Cannon, 1914; Darling e Darrow, 1938; Malmö, 1959; Duffy, 1957, 1962; Bechara et al., 1997). Usare segnali fisiologici per il riconoscimento delle emozioni offre diversi vantaggi: finché il soggetto rimane

connesso ai biosensori, si possono registrare informazioni sul suo stato emotivo in maniera continua; al contrario di sistemi che si basano sul riconoscimento di comportamenti ed espressioni vocali, i sensori in grado di misurare la conduttività della pelle sono considerati uno dei principali indicatori fisiologici di fenomeni psicologici. È stato dimostrato, infatti, che la pressione sanguigna, la conduttanza ed il battito cardiaco sono correlati con arousal, ansia, pulsione sessuale, livello di concentrazione e altri stati emotivo-motivazionali (Levenson, 1998).

I primi a sottolineare l'importanza degli indici fisiologici nella valutazione delle emozioni furono James (1884) e Lange (1885) secondo i quali l'esperienza emotiva dipende sia da modificazioni motorie che viscerali. Secondo James, la percezione delle modificazioni fisiologiche è condizione necessaria e sufficiente per un'esperienza emotiva. I primi lavori che posero le basi per la comprensione dei meccanismi fisiologici furono quelli di Cannon (1914) sui ratti. Da questi studi, Cannon concluse che l'attivazione emozionale e dei conseguenti meccanismi fisiologici di adattamento, risultano vantaggiosi da un punto di vista biologico perché permettono all'organismo che si trova in situazioni di minaccia, di agire in modo più efficiente.

Nel 1938, Darling e Darrow, iniziarono a studiare le variazioni della frequenza cardiaca e di conducibilità elettrica cutanea in risposta a modificazioni del sistema nervoso autonomo. Studi successivi riscontrarono correlazioni significative tra modificazioni del sistema simpatico, in particolare dei valori della conduttanza cutanea, e frequenza cardiaca, pressione arteriosa, livello di attivazione generale (arousal) e variazioni ormonali (Malmo, 1959; Duffy, 1957, 1962). Queste tecniche si sono rivelate particolarmente importanti per lo studio delle emozioni.

L'emozione viene considerata come una risposta frutto della combinazione di un atteggiamento con i rispettivi cambiamenti fisiologici (Arnold, 1960). Studi sulla valutazione delle sei emozioni di base proposte da Ekman mediante la valutazione degli indici fisiologici hanno dimostrato che la conduttanza cutanea risulta essere il parametro più sensibile alle variazioni dello stato emozionale e sembra rappresentare il punto cardine per l'interpretazione e differenziazione delle diverse emozioni (Collett 1997).

Pazienti depressi dimostrano cambiamenti consistenti nella conduttanza cutanea, come l'abbassamento dei livelli medi, ridotta frequenza di risposta e ridotta ampiezza di risposta paragonata a pazienti non depressi (Iacono et al. 1983, Ward et al. 1983). D'altro canto, pazienti ansiosi hanno un sistema autonomo maggiormente eccitato, manifestato da livelli di conduttanza cutanea più elevati, fluttuazioni spontanee più frequenti e un'ampiezza di risposta più elevata (Ashcroft et al. 1991).

Un altro studio molto importante che ha utilizzato come parametro di valutazione la conduttanza cutanea è stato quello condotto da Bechara e colleghi (2000) in un compito di decision making, compito noto come Iowa Gambling Task. La risposta fisiologica della conduttanza cutanea serviva a comprendere come la componente emotiva contribuisse a orientare, anche implicitamente, i soggetti a effettuare la scelta.

Mentre nei soggetti “sani” la conduttanza cutanea aumentava in modo sensibile subito prima di estrarre una carta da uno dei mazzi a rischio, i pazienti con danni neurologici nell’area orbito-frontale della corteccia non presentavano alcuna risposta anticipatoria: la conduttanza cutanea si manteneva costante durante tutto il compito.

4.5.2 Conduttanza cutanea e aree cerebrali

La conduttanza cutanea è una misura della variazione dell’attività delle ghiandole sudoripare modulata da stati di arousal emotivo, cognitivo o fisico. L’attività di queste ghiandole è modulata dai neuroni colinergici del sistema simpatico (Venable and Christie 1980). Due sono i parametri principali che vengono considerati il livello assoluto di conduttanza cutanea (attività tonica) e le variazioni della conduttanza in risposta ad uno stimolo (attività fasica). L’attività tonica riflette il grado generale di arousal e tende a diminuire con il rilassamento fisiologico come durante il resting state o il sonno (Malmo 1959). L’attività fasica, invece, che è una derivata delle fluttuazioni dell’attività tonica, riflette le risposte autonome a stimoli salienti.

La consapevolezza soggettiva dello stato di arousal e delle sue variazioni è una componente fondamentale degli stati emotivi e cognitivi (Damasio 1994), questo perché permette un’integrazione delle informazioni di matrice cognitiva con quelle di origine più somato-viscerale . Un livello elevato di arousal, infatti, è associato con un aumento del consolidamento della memoria e potrebbe influenzare il decision making e la motivazione.

L’attività tonica è stata messa frequentemente in relazione con l’attività corticale e sottocorticale esercitata sull’ipotalamo e il tronco dell’encefalo, in particolare l’amigdala esercita un’influenza sulle risposte autonome inclusa la conduttanza cutanea (Asahina 2003)

Se prendiamo in considerazione il parametro della risposta di conduttanza cutanea, tra le regioni corticali la corteccia orbitofrontale e la corteccia ventomediale prefrontale sono implicate nella generazione e nella rappresentazione di feedback del sistema nervoso autonomo (Damasio 1994). In particolare si è notato che danni a queste aree sono in grado di diminuire la risposta cutanea fasica, così come i comportamenti derivati da feedback somatici autonomi (Bechara 1999, 2000). In quest’ultimo studio il riferimento esplicito è all’ipotesi del marker somatico secondo cui una incapacità nel rappresentarsi gli stati emozionali e sensoriali genera un’ interferenza con l’attività di decision making. Il motivo per cui questo accadrebbe riguarda il fatto che l’emozione è espressa attraverso cambiamenti nella rappresentazione degli stati corporei e il fatto che i risultati delle emozioni sono rappresentati primariamente come dinamici cambiamenti nei pattern di attività delle strutture somatosensoriali (Bechara 2000).

La corteccia ventromediale prefrontale è stata considerata nel contesto del default mode del funzionamento cerebrale, l'attività in quest'area è aumentata quando le persone si trovano in uno stato di riposo, ma di attività mentale (Raichle 2001). Inoltre i neuroni in quest'area diventano più attivi negli stati di basso arousal come durante il sonno o il riposo (Rolls 2003).

Alcune regioni come la corteccia del cingolo, l'insula, la corteccia parietale inferiore e la ventromediale prefrontale sono state messe in relazione con la generazione di risposte transienti di conduttanza cutanea durante compiti che richiedevano un'attivazione collegata alle emozioni. L'amigdala e l'attivazione mediale prefrontale è altresì riportata in associazione con risposte fasiche di conduttanza evocate dalla processazione di stimoli di paura e di minaccia (Phelps 2001; Williams 2001).

Nagai et al (2004) hanno esaminato l'attività neurale collegata a cambiamenti nella conduttanza cutanea fasica e tonica, utilizzando compiti di bio-feedback di rilassamento e di attivazione, in cui i soggetti dovevano modulare attraverso un feedback visivo il proprio livello di conduttanza diminuendolo nel caso del rilassamento ed aumentandolo nel caso dell'attivazione. In questo studio che utilizzava fMRI è stata messa in luce una correlazione significativa e negativa tra il livello della conduttanza cutanea e l'attività della corteccia ventromediale prefrontale e orbito frontale in tutti i soggetti, durante entrambi i compiti (attivazione e rilassamento). Questi risultati suggeriscono che in queste aree è presente una rappresentazione dello stato del sistema nervoso autonomo indipendente dal compito, e che questa rappresentazione è collegabile ad un pattern di attivazione simile a quello dell'attività di riposo (resting state) (Raichle 2001).

La conduttanza cutanea tonica si riduce durante il resting state, ovvero mentre la mente è occupata da pensieri e immagini non emotivamente coinvolgenti, mentre aumenta il metabolismo della corteccia ventromediale prefrontale. Infatti il riposo vigile attiva processi collegati alla consapevolezza di se stessi e dello stato del proprio organismo (interocezione) così come di processi di pensiero che coinvolgono immagini e semantica (Nagai et al. 2004).

Al contrario la conduttanza cutanea tonica tende ad aumentare (e le aree ventro-mediali a diminuire) nei compiti che coinvolgono un orientamento attentivo a stimoli esterni (Nagai et al 2004, Simpson et al 2001).

4.5.3 Metodologia

Il disegno sperimentale usato per il presente esperimento è un disegno a misure ripetute between subjects.

4.5.4 Partecipanti

Hanno preso parte all'esperimento 51 soggetti di cui 35 femmine (68.6%) e 16 maschi (31.4%). L'età media del campione era di 23.9 anni ($DS= 1.972$) in un range che va dai 19 ai 29 anni. I soggetti che sono stati esclusi dallo studio erano quelli che non rispecchiavano i criteri di idoneità a sottoporsi a tDCS (in particolare la presenza di casi di epilessia familiari o personali in anamnesi), oppure quelli il cui ricordo selezionato per l'esperimento risultava eccessivamente saliente secondo l'Impact of Event Scale (punteggio totale ≥ 21), collocandosi, quindi, ad un livello vicino ad una memoria traumatica.

Il campione è stato poi suddiviso casualmente in tre gruppi; tutti e tre i gruppi hanno svolto gli stessi compiti, nella medesima sequenza, l'unico aspetto che li differenziava era la condizione di stimolazione tDCS:

- 17 soggetti sottoposti a stimolazione tDCS del cervelletto;
- 17 soggetti sottoposti a stimolazione tDCS della corteccia prefrontale ventrolaterale;
- 17 soggetti sottoposti a stimolazione sham

4.5.5 Parametri tDCS

L'efficacia della tDCS dipende dalla densità di corrente, dalla durata della stimolazione, dall'orientamento del campo elettrico e la dimensione dell'insieme elettrodo spugna. Nel nostro esperimento abbiamo deciso di utilizzare gli stessi valori per entrambe le condizioni di stimolazione (cervelletto e corteccia prefrontale ventrolaterale). La densità di corrente è collegata all'intensità del campo elettrico generato ed è direttamente proporzionale alla profondità della stimolazione. Nel nostro studio, abbiamo utilizzato un'intensità di corrente di $2\mu A$.

Il nostro studio prevedeva un tempo di stimolazione di 20 minuti per protrarre nel tempo l'eccitabilità dell'area stimolata (Palumbo, 2014). L'anodo, o elettrodo "attivo" era posto sull'area cerebrale da stimolare, mentre il catodo, o "referente", sul deltoide della spalla destra. Sono stati utilizzati due elettrodi di 25 cm^2 ($5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$), inseriti all'interno di spugne imbevute di soluzione salina ($5 \times 7\text{ cm}$) per prevenire reazioni chimiche o fastidio nel punto di contatto tra l'elettrodo e la cute (Nitsche et al 2003). Il sito di collocazione è stato individuato mediante il sistema EEG 10-20 (vedi Figura 2).

Come condizione di controllo è stata utilizzata una stimolazione sham ottenuta applicando la corrente per soli 30 secondi iniziali, utilizzando una rampa di salita del segnale identica a quella della stimolazione reale. Questa procedura, generalmente, induce le stesse sensazioni cutanee iniziali (lieve prurito o formicolio), che tipicamente scemano anche durante la stimolazione reale, rendendo indistinguibile la stimolazione reale da quella sham.

- tDCS cerebellare

Nella stimolazione cerebellare abbiamo posizionato l'elettrodo attivo, anodo, 2 cm al di sotto dell'inion e a circa 1cm di distanza dall'apofisi mastoidea, punto verosimilmente corrispondente al verme del cervelletto (Ferrucci et al. 2014, 2013), mentre l'elettrodo di riferimento è stato posizionato all'altezza del deltoide del braccio destro. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che il posizionamento dell'elettrodo di riferimento sul braccio destro facilita, nell'adulto, il raggiungimento mirato da parte della tDCS del cervelletto (Ferrucci 2014).

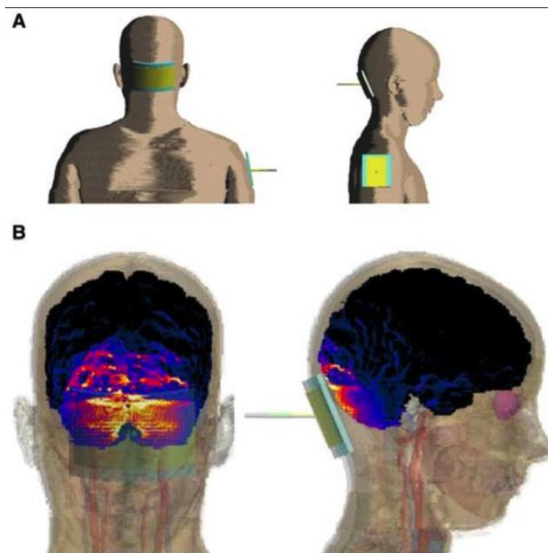


Figura 1 – A. Posizionamento degli elettrodi nella stimolazione cerebellare. B. Campo magnetico generato dal posizionamento dell'elettrodo sul cervelletto (Ferrucci et al. 2013). Le zone più chiare indicando un effetto della stimolazione più intenso. Come possiamo vedere dall'immagine questo montaggio è stimato avere una buona precisione di azione sulla parte mediale del cervelletto.

- tDCS rVLPFC

L'elettrodo attivo per la stimolazione della VLPFC è stato posizionato in corrispondenza del punto F8, del sistema di riferimento internazionale eeg 10-20 (Fig. 2). L'elettrodo di riferimento era invece posizionato, come nella stimolazione cerebellare, all'altezza del deltoide del braccio destro.

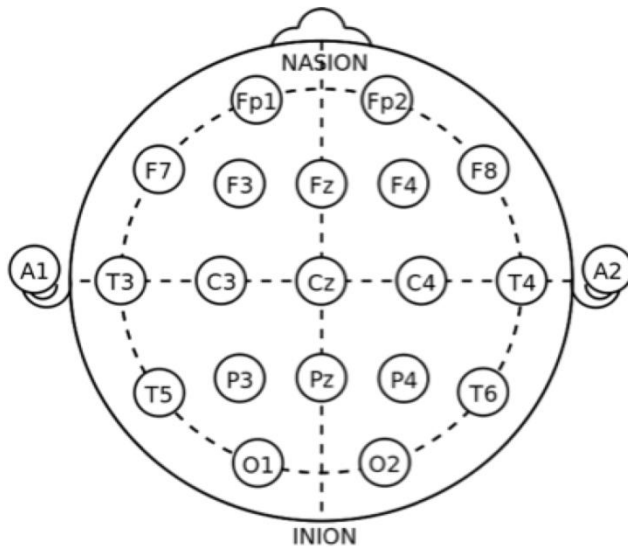


Figura 2 – Sistema di riferimento internazionale EEG 10-20. Le lettere utilizzate dal sistema si riferiscono alle iniziali dei lobi cerebrali (F= frontale, T= temporale, O= occipitale, P= parietale); la lettera Z indica le aree localizzate sopra la linea mediana mentre i numeri, pari e dispari, localizzano rispettivamente regioni dell'emisfero destro e sinistro.

4.5.6 Misure fisiologiche

Per l'acquisizione del battito cardiaco e della conduttanza cutanea, abbiamo utilizzato la macchina Biopac MP150, un sistema di acquisizione ed elaborazione di dati fisiologici. Attraverso questa macchina abbiamo registrato l'elettrocardiogramma dei soggetti (mediante ECG 100c), posizionando gli elettrodi su entrambi i polsi, e la risposta galvanica della pelle (mediante GSR 100c), posizionando gli elettrodi sulle falangi medie di indice e medio della mano sinistra.

Da queste due misure siamo andati a ricavare i seguenti valori: frequenza cardiaca (bpm), deviazione standard del battito cardiaco, e attività fasica (NFC) e tonica (SCL) della conduttanza cutanea.

I valori sono stati registrati mentre i soggetti riascoltavano la registrazione di due ricordi scelti da loro (uno negativo e uno positivo), come spiegato in seguito.

4.5.7 Misure Self Report

- IES-R (Impact of Event Scale-Revised)

La Scala di Impatto dell'Evento-rivista (Weiss, 2007) è un questionario composto da 22 domande volte a valutare la salienza emotiva e traumaticità di un evento. È un questionario di autovalutazione che indaga la sintomatologia correlata allo stress durante la settimana precedente la valutazione.

Secondo Horowitz (1976) di fronte a situazioni stressanti le persone reagiscono con atteggiamenti che oscillano tra intrusività ed evitamento. I comportamenti evitanti vengono messi in atto a livello inconscio con il tentativo di ripristinare l'equilibrio emotivo, ma spesso questi tentativi di difesa vengono sopraffatti da pensieri, esperienze intrusive. Per ripristinare la stabilità le persone tendono dunque a reagire mettendo in atto strategie di ipervigilanza.

Partendo da questa teoria i 22 item dell'IES sono suddivisi in tre sottoscale corrispondenti ai possibili sintomi che caratterizzano il Disturbo Post-traumatico da Stress (PTSD): intrusività, evitamento e ipervigilanza.

L'intrusività viene valutata attraverso domande che vanno a indagare la ricorrenza dell'evento negativo sotto forma di immagini, percezioni ed emozioni e la ricorrenza di sogni spiacevoli legati all'evento. L'evitamento viene indagato attraverso item che vanno a valutare quanto il soggetto tenda a evitare sentimenti, situazioni ed idee legate all'evento. L'ipervigilanza viene valutata invece attraverso domande inerenti l'irritabilità o scoppi di collera, la difficoltà a mantenere la concentrazione, risposte d'allarme eccessive e difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno.

A ogni item i soggetti devono attribuire un punteggio in termini di frequenza temporale che va da 0 (=per niente frequente) a 4 (=estremamente frequente).

Questa scala è ritenuta valida per misurare i sintomi da stress post traumatico e proprio per questo è risultata utile al nostro studio. Non volendo però trattare nel nostro esperimento ricordi traumatici, abbiamo posto come valore soglia il punteggio 22 in linea con lo studio di Pagani et al (2012) che stima valori superiori come indicativi di un probabile quadro clinico psicopatologico.

- IES riadattato

L'Impact of Event Scale che abbiamo usato nella fase sperimentale riprende le stesse domande dell'originale attualizzandole però al momento presente. I soggetti quindi non dovevano rispondere agli item pensando le risposte in relazione agli ultimi sette giorni, ma nel qui ed ora. Per fare questo abbiamo eliminato le domande che non potevano essere attualizzate e modificato le restanti richiedendo una risposta al tempo presente.

Il questionario così è risultato così costituito da 14 item, anche qui suddivisibile nelle tre sottoscale (intrusività, evitamento e ipervigilanza) e con risposte poste in termini di frequenza temporale da 0 (=per niente frequente) a 4 (=estremamente frequente).

- POMS (Profile of Mood States)

La POMS (McNair, Lorr & Droppleman, 1971) serve a stilare il profilo degli stati dell'umore ed è ampiamente utilizzata sia in ambito clinico nella valutazione dei cambiamenti avvenuti in seguito a una psicoterapia, sia in psicologia sperimentale come misura sensibile dell'effetto di diverse condizioni sperimentali. Il questionario prevede 58 item suddivisibili in sei sottoscale: tensione-ansia, depressione-avvilimento, aggressività-rabbia, vigore-attività, stanchezza-indolenza e confusione-sconcerto. Gli item prevedono una serie di risposte che vanno da 0 (=per nulla) a 4 (=moltissimo) in termini di frequenza temporale. Per il nostro esperimento abbiamo chiesto ai soggetti di attribuire un punteggio agli item tenendo conto del proprio stato d'animo in quel preciso momento, nonostante tradizionalmente venga usato per indagare l'umore relativo all'ultima settimana.

4.5.8 Procedura

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare l'effetto della stimolazione cerebellare e della corteccia prefrontale ventrolaterale sull'intensità dell'emozione associata a un ricordo negativo.

L'esperimento era costituito da una sessione unica dalla durata media di 120 minuti per soggetto.

Prima di entrare nel vivo dell'esperimento i partecipanti erano sottoposti a una procedura di screening iniziale: venivano forniti loro dei questionari self-report da compilare riguardanti il consenso informato, la presenza o meno di casi di epilessia personale o familiare, di inserti metallici, di problemi di cuore, di protesi acustiche e l'assunzione di farmaci antidepressivi triciclici o neurolettici, fattori questi che possono caratterizzare una non idoneità del soggetto a sottoporsi a tDCS. Venivano inoltre date informazioni riguardanti il funzionamento e possibili controindicazioni della tDCS.

Una volta compilati questi questionari, veniva chiesto al soggetto di ricordare un evento negativo di forte impatto emotivo senza raccontarlo e di compilare l'Impact of Event Scale sulla base del ricordo evocato. Se il punteggio totale del questionario era inferiore a 22 si proseguiva con l'esperimento.

A questo punto veniva chiesto al soggetto di pensare anche a un evento positivo ad elevato impatto emotivo e di raccontare brevemente ad alta voce entrambi i ricordi; in questa fase la rievocazione veniva

registrata. La registrazione dello script e successivamente il far riascoltare l'evento è una procedura consolidata in letteratura nella ricerca sul PTSD.

Al termine del racconto spontaneo venivano poste alcune domande volte a indagare le immagini, emozioni e sensazioni relative alle esperienze ("Che immagine rappresenta il momento peggiore/migliore?"; "Che emozione provi pensando all'immagine?"; "In che parte del corpo percepisci queste emozioni?"; "Cos'hai appreso da questa esperienza?") e veniva chiesto loro di assegnare su una scala da 0 a 10 l'intensità dell'emozione legata al ricordo negativo e positivo.

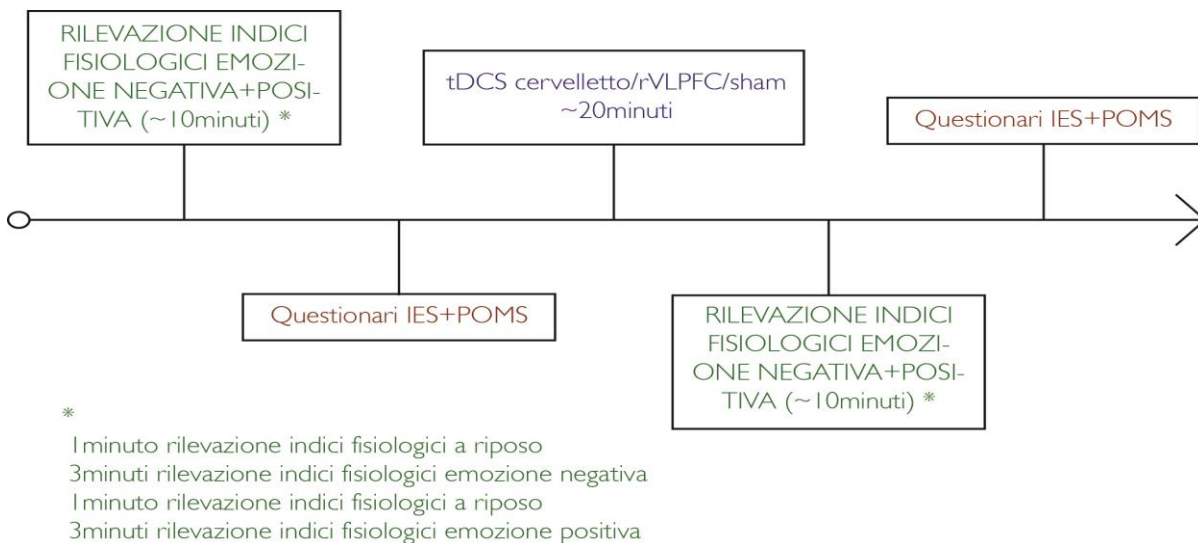


Figura 3 – Grafico riguardante la struttura temporale dell'esperimento.

A questo punto i partecipanti erano invitati a chiudere gli occhi e venivano registrati gli indici fisiologici in quattro condizioni, senza interruzione:

- 1 minuto a riposo (il partecipante doveva cercare di non pensare)
- 3 minuti in cui veniva riascoltata la registrazione dell'evento negativo
- 1 minuto a riposo
- 3 minuti in cui veniva riascoltata la registrazione dell'evento positivo

L'ordine degli eventi è stato controbilanciato in modo casuale: a metà campione è stato fatto riascoltare prima l'evento negativo e poi quello positivo, all'altra metà il contrario.

Terminata questa fase, i soggetti riaprono gli occhi e veniva loro chiesto di rispondere a due questionari: IES e POMS. Il primo era legato sempre all'evento negativo, mentre il secondo andava a indagare lo stato d'animo del paziente nel qui e ora.

Una volta compilati i questionari i soggetti ricevevano la stimolazione tDCS: anche qui i soggetti venivano casualmente assegnati alle condizioni cerebellare, corteccia prefrontale ventrolaterale e sham. Durante i venti minuti di stimolazione ai partecipanti era richiesto di raccontare più approfonditamente il ricordo dell'evento negativo ed erano lasciati liberi di spaziare con il pensiero tra i ricordi e le emozioni legati ad esso.

Terminata la stimolazione, venivano ricollegati gli auricolari per far loro riascoltare i ricordi precedentemente registrati, ai soggetti veniva nuovamente chiesto di chiudere gli occhi e venivano registrati nuovamente gli indici fisiologici nelle stesse quattro condizioni di prima.

L'ultima fase dell'esperimento consisteva nel ripetere i questionari IES, relativo al ricordo negativo e POMS, relativo allo stato d'animo dei soggetti nel qui e ora.

4.6 Analisi e risultati

Siamo partiti dall'ipotesi che la stimolazione tDCS del cervelletto e della corteccia prefrontale ventrolaterale portasse a una riduzione dell'emozione negativa legata al ricordo di un evento doloroso. La misurazione esplicita dell'emozione negativa è stata valutata attraverso due questionari (IES, a sua volta scomponibile in tre sottoscale e POMS, composto da sei sottoscale) e attraverso la rilevazione di misure implicite quali battito cardiaco e conduttanza cutanea (di cui sono stati calcolati per il primo gli indici BPM e deviazione standard, mentre per la seconda NFC e SCL). Sia i questionari che la misurazione degli indici fisiologici venivano ripetuti prima e dopo la stimolazione. I soggetti sono stati divisi in modo casuale in tre gruppi sperimentali, che differivano tra loro a seconda dell'area stimolata: cervelletto, corteccia prefrontale ventrolaterale e una condizione sham/placebo.

La tabella sotto riportata descrive la distribuzione del genere dei partecipanti in ciascun gruppo.

Condizione	Genere		Totale
	Femmina	Maschio	
Cervelletto	13	4	17
rVLPFC	10	7	17
SHAM	12	5	17
Totale	35	16	51

Tabella 1 – Tavola di contingenza Condizione*Genere

Per poter convalidare la nostra ipotesi di partenza ci aspettavamo di trovare una riduzione significativa nei punteggi dei questionari e nei valori degli indici fisiologici per i soggetti appartenenti alle condizioni di stimolazione del cervelletto e della corteccia prefrontale ventrolaterale, ma non per il gruppo sham.

4.6.1 Analisi dati comportamentali

Per l'analisi dei dati comportamentali abbiamo utilizzato un modello misto lineare a intercetta casuale 3 (condizione di stimolazione: cervelletto, rVLPFC e sham) x 2 (Pre_post: pre e post stimolazione) x 9 (questionari) ponendo come variabile dipendente il punteggio assegnato dai soggetti a ciascun item dei questionari. La variabile indipendente questionari era composta dalle tre sottoscale del questionario IES (intrusività, evitamento e ipervigilanza) e dalle sei sottoscale del questionario POMS (tensione-ansia, depressione-avvilimento, aggressività-rabbia, vigore-attività, stanchezza-indolenza e confusione-sconcerto). La tabella sotto riportata (Tab. 2) riassume gli effetti principali e le interazioni trovate.

	Numeratore df	Denominatore df	F	Sig.
Condizione	2	49,404	1,143	0,327
Pre_post	1	7242	65,61	0
Questionari	8	7242	259,402	0
Condizione*pre_post	2	7242	0,998	0,369
Condizione*questionari	16	7242	3,959	0
Pre_post*questionari	8	7242	3,526	0
Condizione*pre_post*questionari	16	7242	0,626	0,866

Tabella 2 – Effetti principali e di interazione

L'effetto principale condizione di stimolazione non è risultato significativo [$F(2, 49.404) = 1.1, p = .33$], questo significa che i tre gruppi non differiscono significativamente tra loro nei punteggi ai questionari. L'effetto principale pre_post è invece risultato significativo [$F(1, 7242) = 65.6, p < .001$], in particolare i punteggi pre sono significativamente maggiori dei punteggi post stimolazione, indipendentemente dalla condizione di stimolazione (Fig. 4).

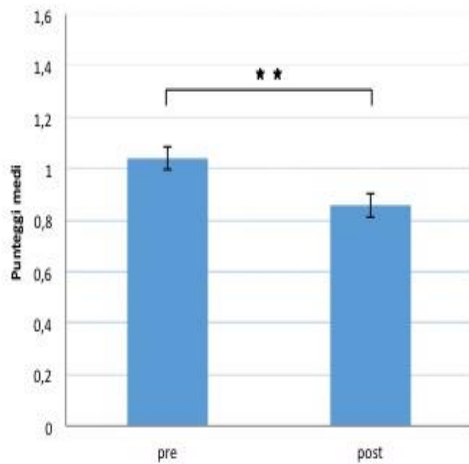


Figura 4 – Grafico dell'effetto principale tempo

Anche l'effetto principale questionari è significativo [$F(8, 7242) = 259.4, p < .001$], questo significa che i questionari hanno punteggi significativamente diversi tra loro indipendentemente dalle variabili pre_post e condizione di stimolazione. Questo risultato era atteso, i diversi questionari indagano, infatti, costrutti differenti.

Il grafico sotto riportato (Fig. 5) indica i punteggi medi di ciascun questionario.

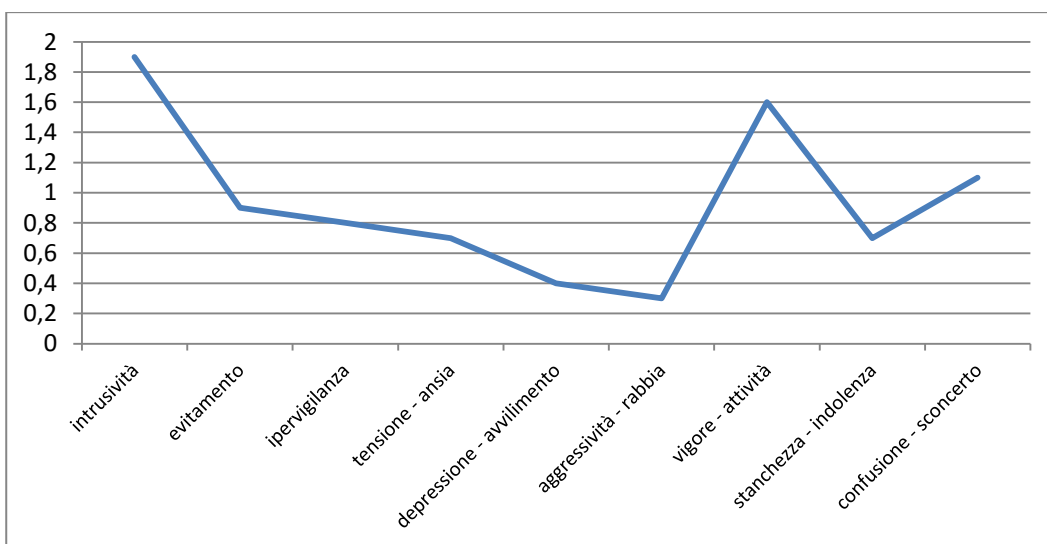


Figura 5 – Grafico dell'effetto principale questionari

L'interazione pre_post*questionari è risultata significativa [F(8, 7242)= 3.5, p<.001], questo significa che esistono delle differenze nei punteggi dei diversi questionari prima e dopo la stimolazione, indipendentemente dall'area stimolata. Nella tabella sotto riportata (Tab. 3) sono stati indicati i punteggi medi assegnati ai questionari prima e dopo la stimolazione tDCS, illustrati a livello grafico dalla figura 6. In tutti i questionari si riscontra una differenza significativa tra punteggi pre e post a eccezione dei questionari POMS vigore-attività (p= .11), stanchezza-indolenza (p= .8) e confusione-sconcerto (p= .07).

Questionari	Media_pre	Media_post	Sig.	Errore Std.
Intrusività	2.150	1.582	.000	.100
Evitamento	1.006	.849	.017	.066
Ipervigilanza	.995	.716	.001	.087
Tensione - ansia	.784	.562	.000	.058
Depressione -avvilimento	.427	.332	.034	.045
Aggressività -rabbia	.379	.268	.027	.050
Vigore - attività	1.694	1.596	.111	.062
Stanchezza - indolenza	.711	.695	.798	.066
Confusione - sconcerto	1.213	1.095	.074	.066

Tabella 3 – Effetti di interazione pre_post*questionari

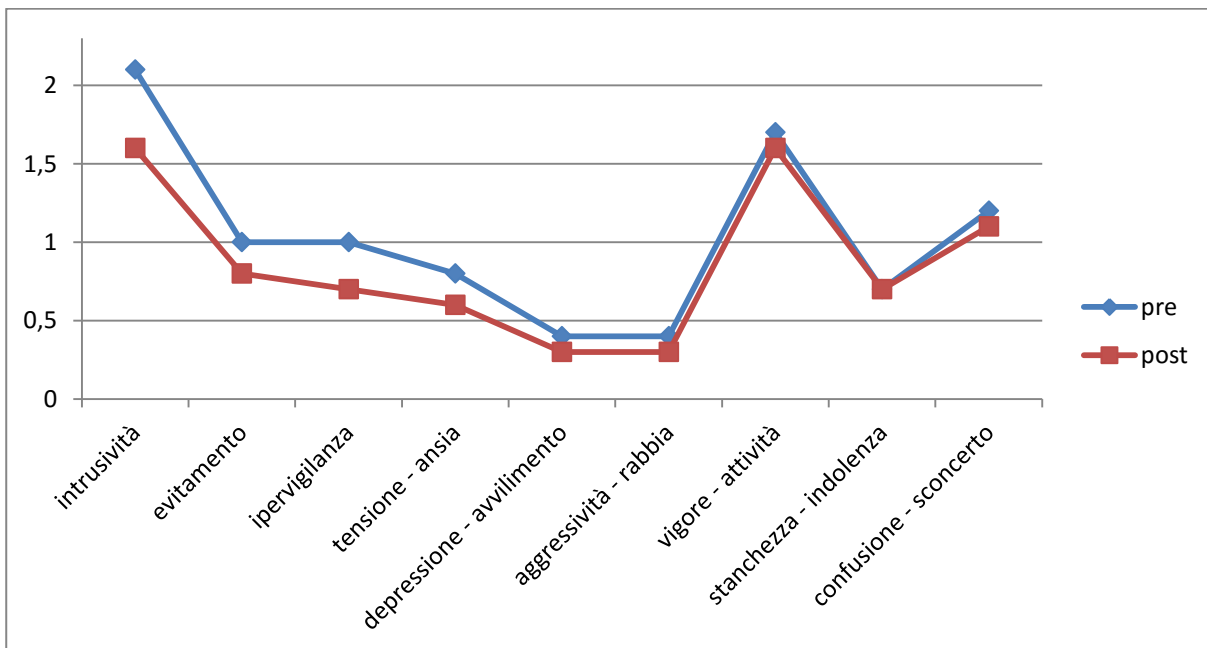


Figura 6 – Grafico degli effetti di interazione pre_post*questionari: punteggi medi ottenuti nei questionari prime e dopo stimolazione tDCS

L'interazione condizione*questionari è risultata significativa [$F(16, 7242)= 3.96, p<.001$]: i punteggi assegnati ai questionari risultano diversi nei tre gruppi di stimolazione indipendentemente dal fattore fisso pre_post. L'analisi post-hoc con correzione LSD ha evidenziato i seguenti risultati (riassunti nella Tab. 4 e illustrati graficamente dalla Fig. 7). Nel questionario 5, relativo alla sottoscala POMS depressione-avvilimento i punteggi differiscono significativamente tra la condizione di stimolazione del cervelletto e sham ($p<.01$) e tra la stimolazione della corteccia prefrontale ventrolaterale e sham ($p<.01$); i punteggi ottenuti dai soggetti appartenenti alla condizione di stimolazione sham (media= .594) risultano significativamente maggiori rispetto a quelli dei soggetti stimolati con tDCS cerebellare (media= .276) e prefrontale (media= .269). Nel questionario 6, relativo all'aggressività-rabbia, vi è una differenza significativa nei punteggi tra le condizioni cervelletto e sham ($p<.05$) e tra rVLPFC e sham ($p<.05$); anche in questo caso i punteggi dei soggetti appartenenti alla condizione sham (media= .507) risultano maggiori rispetto alle altre due condizioni (cervelletto media= .243; rVLPFC media= .221). Nel questionario 7, corrispondente alla sottoscala POMS vigore-attività, i punteggi ottenuti dal gruppo con stimolazione cerebellare sono significativamente inferiori a rVLPFC ($p<.05$) e sham ($p<.05$). Nei questionari 8 e 9, corrispondenti alle sottoscale POMS stanchezza-indolenza e confusione-sconcerto è emersa una differenza significativa solamente tra le condizioni di stimolazione del cervelletto e sham (rispettivamente $p<.05$ e $p<.01$). Anche in questo caso la media dei punteggi del gruppo sham risulta significativamente maggiore rispetto al cervelletto.

Questionari	Cervelletto vs rVLPFC	Cervelletto vs sham	rVLPFC vs sham
Intrusività	.174	.322	.710
Evitamento	.743	.922	.819
Ipervigilanza	.247	.228	.960
Tensione - ansia	.689	.338	.576
Depressione -avvilimento	.945	.007	.006
Aggressività -rabbia	.851	.026	.016
Vigore - attività	.032	.032	1.000
Stanchezza - indolenza	.452	.035	.171
Confusione - sconcerto	.118	.002	.126

Tabella 4– Effetti di interazione questionari*Condizione

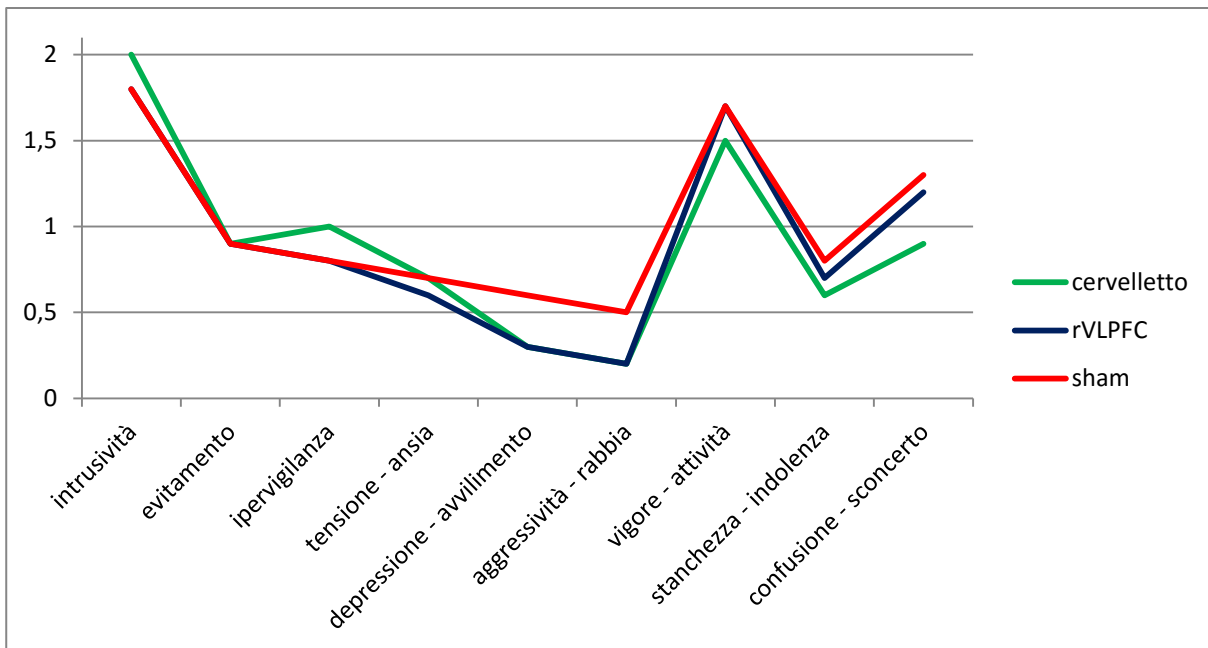


Figura 7 – Grafico degli effetti di interazione condizione*questionari: valore medio assegnato ai questionari nelle tre differenti condizioni di stimolazione.

L'interazione condizione*pre_post è risultata non significativa [$F(2, 7242) = 1, p = .37$], così come l'interazione a tre vie condizione*pre_post*questionari [$F(16, 7242) = .6, p = .87$].

4.6.2 Analisi indici fisiologici

Le analisi degli indici fisiologici si sono basate su quattro parametri: due relativi alla misurazione del battito cardiaco (BPM e deviazione standard del battito cardiaco) e due relativi alla misurazione della conduttanza cutanea (NFC e SCL).

Le misurazioni di questi indici sono state rilevate mentre i soggetti riascoltavano la registrazione del loro ricordo dell'evento negativo e positivo.

Dall'analisi dei quattro parametri, l'unico che ha dato un effetto significativo è stato l'indice SCL (livello di conduttanza della pelle correlato allo stato di attivazione generale di una persona). Di seguito ci concentreremo quindi su un'analisi approfondita fornita da questo valore.

Anche in questo caso, per condurre le analisi ci siamo avvalsi del modello misto lineare a intercetta casuale, ponendo come variabile dipendente l'indice SCL e come fattori fissi le variabili tempo (baseline e post stimolazione), emozione (positiva-negativa) e condizione (cerebellare, rVLPFC e sham).

	Numeratore df	Denominatore df	F	Sig.
Tempo	1	132	.000	.995
Emozione	1	132	.116	.733
Condizione	2	44	.222	.801
Tempo*emozione	1	132	.000	.997
Tempo*condizione	2	132	3.966	.021
Emozione*condizione	2	132	.685	.506
Tempo*emozione*condizione	2	132	.468	.627

Tabella 5 - Effetti principali e di interazione

L'unico effetto significativo rispetto all'indice SCL è dato dall'interazione tempo*condizione [F(2, 132)= 3.97, $p < .05$], questo significa che il valore SCL è diverso tra le misurazioni baseline e post stimolazione e questa variazione è legata alla condizione di stimolazione (Fig. 8), indipendentemente dalla valenza del ricordo (positivo o negativo).

L'analisi post-hoc con correzione LSD ha evidenziato che la SCL diminuisce in modo significativo dopo la somministrazione della tDCS cerebellare ($p < .05$), mentre le rilevazioni pre e post stimolazione nelle condizioni rVLPFC e sham non sono significativamente diverse (rispettivamente $p = .45$ e $p = .13$).

Condizione	Media_pre	Media_post	Sig.	Errore Std.
Cervelletto	7.687	7.032	.026	.290
rVLPFC	6.698	6.930	.455	.310
Sham	7.277	7.702	.133	.281

Tabella 6 – Effetti di interazione Condizione*pre_post

La figura 11 rappresenta a livello grafico l'interazione tempo*condizione, in particolare il grafico di sinistra è relativo alla rilevazione dell'indice SCL a livello baseline e post stimolazione durante la rievocazione dell'emozione negativa, mentre quello di destra è relativo alla rievocazione dell'emozione positiva.

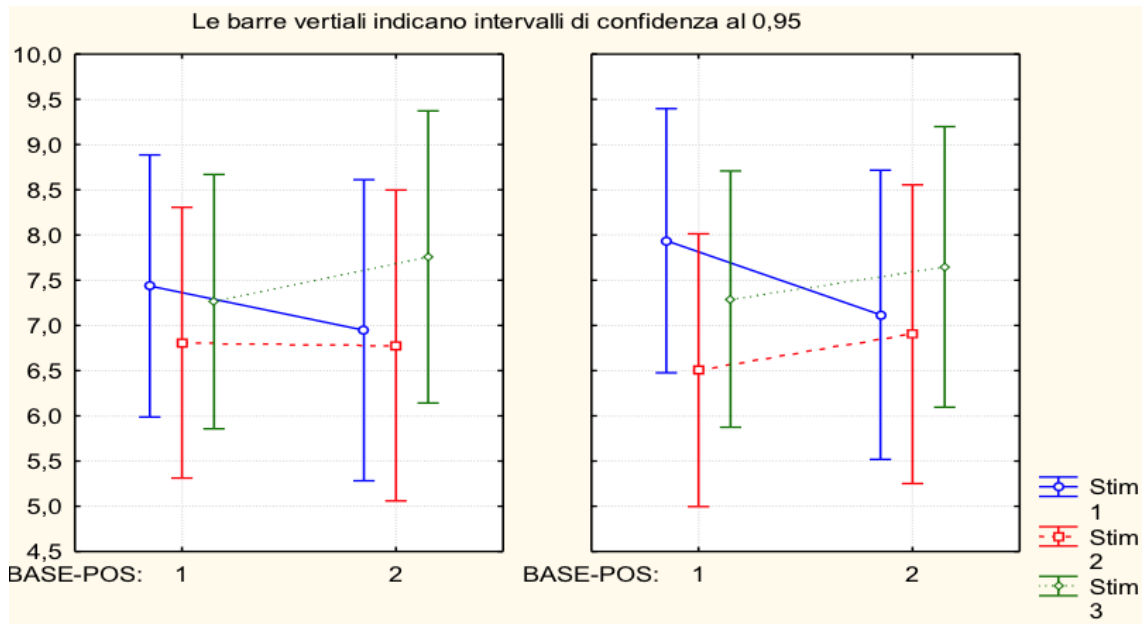


Figura 8 – Grafici dei risultati dell’analisi dei dati SCL (Stim 1 è la stimolazione del cervelletto, Stim 2 la simulazione prefrontale, Stim 3 la stimolazione sham)

4.7 Discussione

Obiettivo della nostra ricerca era valutare, a livello sperimentale, se la stimolazione mediante tDCS cerebellare e della corteccia prefrontale ventrolaterale destra portasse a una riduzione dell'intensità delle emozioni associate a un ricordo negativo.

Per fare questo ci siamo avvalsi sia di questionari self-report, IES e POMS, atti a valutare la componente esplicita delle emozioni, sia della misurazione di indici fisiologici, quali conduttanza cutanea e battito cardiaco, per indagare la componente implicita. Per verificare la validità dell'attribuzione degli effetti riscontrati alla tDCS, abbiamo diviso il campione (51 soggetti) in tre gruppi sperimentali che differivano per l'area stimolata: cervelletto, corteccia prefrontale ventrolaterale destra e condizione sham/placebo.

Per quanto riguarda la componente esplicita le analisi dei dati non hanno confermato la nostra ipotesi di partenza: i tre gruppi sperimentali non differiscono tra loro nei punteggi ai questionari post stimolazione. Un aspetto però interessante da notare, emerso dall'analisi dei dati comportamentali, è rappresentato dall'effetto significativo del tempo. Infatti, è stata osservata una riduzione dei punteggi dati dai soggetti a entrambi i questionari tra prima e dopo la stimolazione in tutte le condizioni. È stata quindi riscontrata una riduzione dell'intensità dell'emozione negativa che però non sembra legata alla condizione di stimolazione. Potrebbe essere che il semplice fatto di ripensare e parlare a lungo di un ricordo negativo possa portare a una riduzione dell'intensità dell'emozione legata a esso (Hemenover 2003), oppure questo risultato potrebbe essere legato alla desiderabilità sociale od, infine, ad un effetto placebo della semplice aspettativa da parte dei soggetti di un cambiamento.

Per rendere conto dell'ipotesi che il miglioramento sia dovuto alla semplice rievocazione dei ricordi ricordiamo che diverse tecniche psicoterapiche che oltre a lavorare sul versante emotivo si concentrano sulla narrazione e sulla rievocazione di esperienze sfavorevoli (Allen et al. 2006, Baer 2003, Dworkin 2010). Diversi studi, infatti, negli ultimi trent'anni hanno dimostrato che condividere i propri pensieri e sentimenti riguardo un evento emotivamente carico ha effetti benefici sulla salute (Greenberg & Stone 1992, Pennebaker et al. 1988, Pennebaker 2000), questo perché la rievocazione del ricordo, in un contesto psicoterapico facilita la rielaborazione e l'insight. Numerosi teorici hanno inoltre suggerito che la rielaborazione e condivisione di un evento emotivamente carico aiuti l'interlocutore ad acquisire una percezione positiva di sé, aumentando la capacità di auto-regolazione, l'empatia e la sensazione di controllo (Greenberg et al. 1996, King 2001, Pennebaker & Keough 1999).

Invece, per quanto riguarda la seconda ipotesi, il fatto che non sia intercorso poco tempo tra la prima e la seconda somministrazione dei questionari, il fatto che i partecipanti fossero studenti al pari dello sperimentatore, potrebbe aver interferito con l'assegnazione spontanea di punteggi ai questionari dopo la stimolazione. Diversi studi in letteratura suggeriscono che i questionari self-report, soprattutto per quanto

riguarda i costrutti influenzati dalla desiderabilità sociale, sembrano essere soggetti a distorsioni, frutto del tentativo volontario o involontario di salvaguardare l'immagine di sé o di evitare il ripresentarsi di situazioni o emozioni eccessivamente forti (Greenwald & Banaji 1995; Schwarz 1999). I soggetti potrebbero essersi comportati al fine di evitare esplicitamente l'esperienza emotiva, infatti le tre componenti delle emozioni (comportamentale, vissuto soggettivo e reazioni fisiologico/viscerali) non sono necessariamente correlate tra loro. Ad esempio, di fronte a uno stimolo minaccioso i soggetti possono reagire a livello fisiologico/viscerale come se avessero paura, mentre possono dichiarare di non sentire nessun timore (Kihlstrom et al. 2000).

Diversi studi mostrano che le misure implicite degli atteggiamenti rilevano un livello di elaborazione implicito poco controllabile consapevolmente, mentre le scale self-report colgono l'aspetto deliberato e cosciente degli atteggiamenti (Fazio et al., 1995; Dovidio et al., 1997; Greenwald et al., 1998).

Per tenere conto delle possibili distorsioni legate ai questionari self-report, durante l'esperimento abbiamo registrato gli indici fisiologici dei partecipanti, prendendo questi come misura implicita delle emozioni. Le analisi degli indici fisiologici si sono basate sulla misurazione della conduttanza cutanea e del battito cardiaco.

Dall'analisi dei risultati, soltanto il parametro SCL, relativo alla conduttanza cutanea tonica, ha riportato dei risultati significativi. In particolare, in seguito a stimolazione cerebellare, il valore medio di SCL è diminuito, mentre non ci sono stati cambiamenti significativi in seguito alla stimolazione di rVLPFC e sham. Sembra quindi che la stimolazione cerebellare abbia portato a una riduzione a livello implicito dell'intensità delle emozioni, indipendentemente dalla loro valenza positiva o negativa.

La misura della conduttanza cutanea come indice per la valutazione delle emozioni implicite è stata dimostrata da diversi studi (Cannon 1914; Darling e Darrow 1938; Malmö 1959; Duffy, 1957, 1962; Bechara et al. 1997, 1999, 2000, Nagai et al. 2004). La conduttanza cutanea tonica si riduce durante il resting state, ovvero mentre la mente è occupata da pensieri e immagini non emotivamente coinvolgenti, mentre aumenta il metabolismo della corteccia ventromediale prefrontale. Infatti il riposo vigile attiva processi collegati alla consapevolezza di se stessi e dello stato del proprio organismo (interocezione) così come di processi di pensiero che coinvolgono immagini e semantica (Nagai et al 2004). Quindi sebbene questo parametro rimanga "isolato" in questo nostro esperimento sembrerebbe riflettere un'induzione da parte della tDCS cerebellare di uno stato mentale particolare indipendente da variazioni cardiache e forse anche indipendente dal compito sperimentale.

Per poter quindi meglio spiegare i risultati relativi agli effetti della stimolazione tDCS a livello cerebellare e rVLPFC può essere utile considerare le differenze tra emozione implicita ed esplicita. La distinzione tra implicito-esplicito è da sempre centrale negli studi di psicologia. Negli ultimi anni sono stati condotti

numerosi studi volti a chiarire il ruolo dei processi impliciti nelle emozioni, negli atteggiamenti e nelle motivazioni. Per quanto riguarda, ad esempio, l'appraisal (valutazione emotiva), diversi studi hanno messo in evidenza (mediante tecniche di presentazione subottimale degli stimoli) come esistano dei processi affettivi di valutazione emotiva degli stimoli che risultano essere indipendenti dalle valutazioni cognitive esplicite (Zajonc, 1980; Murphy e Zajonc, 1993). Le ricerche neurobiologiche di LeDoux (1996) hanno confermato questo punto di vista, dimostrando l'esistenza di due vie elaborative nella valutazione emozionale implicita degli eventi. La prima, denominata via bassa o sottocorticale, è grossolana, ma estremamente rapida nelle sue analisi; la seconda, via alta o corticale, è caratterizzata come fine e lenta nelle sue elaborazioni. L'autore, inoltre, non esclude l'influenza del pensiero cosciente sulla valutazione emotiva degli stimoli e considera le vie implicite ed esplicite di elaborazione in interazione tra loro e in grado di influenzarsi reciprocamente. Infatti, secondo il modello di LeDoux esisterebbe un centro nervoso di coordinazione tra esperienza cosciente e risposte fisiologiche indotte dagli stati emozionali: tale struttura di raccordo sarebbe l'amigdala. L'amigdala svolge un ruolo centrale in quanto costituisce il centro primario che attribuisce il significato emozionale agli stimoli sensoriali, in grado di mediare sia le manifestazioni periferiche (somatiche e vegetative) che accompagnano le emozioni, sia la loro percezione cosciente. LeDoux, inoltre, formula una chiara distinzione tra memoria emotiva implicita ed esplicita: "la lesione dell'amigdala interferisce con le memorie emozionali implicite, ma non con i ricordi espliciti sulle emozioni. Invece, la lesione del sistema di memoria che coinvolge il lobo temporale mediale, incluso l'ippocampo, interferisce con le memorie esplicite sulle emozioni ma non con le memorie emozionali implicite (Bechara et al., 1995; La Bar et al., 1995). I ricordi espliciti, a contenuto emozionale o meno, dipendono dall'integrità del sistema che coinvolge il lobo temporale mediale. [...] Allo stesso tempo, esso proietta all'amigdala (Amaral et al., 1992). Il recupero dei ricordi di eventi traumatici può indurre risposte di paura proprio per mezzo di queste proiezioni" (LeDoux, 2000 p. 175).

Per quanto riguarda la corteccia prefrontale ventrolaterale, come precedentemente descritto, questa risulta avere un ruolo attivo nella regolazione delle emozioni, in particolar modo nell'autocontrollo emotivo, nella diminuzione di emozioni negative e positive, nell'elaborazione simbolica dell'informazione emotiva e nei processi inibitori top-down. I nostri risultati non sono concordi con i dati presenti in letteratura, non avendo riscontrato alcun effetto di modulazione dell'emozione negativa in seguito a stimolazione tDCS della corteccia prefrontale ventrolaterale.

Tuttavia già in un precedente studio mediante tDCS volto a valutare la rVLPFC come base neurale dei processi impliciti ed espliciti di regolazione emotiva (Palumbo 2014), è emerso come in presenza di una strategia esplicita di regolazione emotiva, il reappraisal, l'effetto della tDCS tende ad annullarsi, non evidenziando alcuna differenza tra la stimolazione reale e quella sham. Un'ipotesi avanzata per spiegare questo risultato consiste nel fatto che il controllo volontario è risultato così forte da vanificare il potere

modulatorio della tDCS, aspetto questo che non esclude però il coinvolgimento della rVLPFC nei processi di regolazione emotiva esplicita. Si potrebbe quindi parlare di un “effetto tetto” delle strategie cognitive di modulazione emotiva per cui nel momento in cui queste siano già state precedentemente innescate dall’individuo dall’alto, una maggiore attivazione della rVLPFC tramite tDCS risulterebbe superflua e inefficace.

Il reappraisal è una delle principali strategie cognitive di regolazione emotiva che consiste nel cambiamento del modo con cui la persona pensa e valuta la situazione emotivamente critica al fine di modificarne l’impatto emotivo (Gross 1998). Avendo noi nel nostro studio fatto rievocare e rielaborare l’evento negativo per tutta la durata della stimolazione tDCS, questa forma di reappraisal può aver di per sé ridotto l’emozione rendendo nullo qualsiasi ulteriore effetto della stimolazione e di conseguenza potrebbe spiegare la mancanza di risultati ottenuti dalle analisi per quanto riguarda la corteccia prefrontale ventrolaterale.

Per quanto riguarda il cervelletto, a differenza della neocorteccia, le sue funzioni sembrano indipendenti da funzioni cognitive superiori, come l’attività del pensiero e la rivalutazione esplicita e consapevole delle emozioni (Dispenza, 2005). In quest’organo infatti non risulta esserci alcuna attività del pensiero esplicito, ma sembra che sia invece coinvolto nell’immagazzinamento di risposte apprese. Sin dai pionieristici studi di Pavlov sul condizionamento è apparso evidente che una volta che una risposta a uno stimolo condizionante è stata appresa, entra in gioco il cervelletto nel metterla in atto automaticamente. Infatti, qualora venisse asportata chirurgicamente quella parte del cervello che si attiva durante una risposta condizionata, sebbene lo stimolo condizionante venga elaborato consapevolmente, la risposta condizionata non viene più messa in atto. Ampie lesioni a carico della corteccia cerebellare e dei nuclei aboliscono quindi questa forma di apprendimento associativo (Yeo 1991). Sembra quindi che la memoria associativa dello stimolo produca la risposta fisiologica automatica della memoria corporea e che le nostre stesse assuefazioni e abitudini abbiano una memoria fisiologica subconscia nel profondo delle nostre connessioni cervello/corpo, nel cervelletto (Dispenza 2005).

Inoltre recentemente è stato condotto uno studio mediante tDCS cerebellare (Ferrucci et al. 2013) che ha riportato due importanti risultati che sembrano supportare le nostre analisi: il coinvolgimento del cervelletto nell’apprendimento procedurale e una correlazione tra stimolazione tDCS e implicit learning. La modulazione del cervelletto ha infatti portato a un aumento dell’apprendimento procedurale.

Il cervelletto sembra quindi coinvolto nella creazione di nuove associazioni e nell’apprendimento procedurale e la modulazione mediante tDCS sembrerebbe aumentarne l’effetto. La riduzione degli indici fisiologici trovata nel nostro studio dopo stimolazione anodica del cervelletto potrebbe quindi essere spiegata alla luce di questi studi che suggeriscono che il cervelletto svolga un ruolo nell’elaborazione

implicita delle emozioni e sia coinvolto nel meccanismo per cui vengono messe in atto automaticamente delle risposte fisiologiche in presenza di uno stimolo emotigeno. Quest'azione del cervelletto sulle emozioni potrebbe anche essere mediato dalle sue connessioni con l'ipotalamo in grado di modulare gli aspetti somato-viscerali (Zhu, 2006).

5. Terapia del PTSD attraverso tDCS cerebellare

5.1 Introduzione

Il disturbo post traumatico da stress (PTSD) è l'unico disturbo psicopatologico la cui causa scatenante è nota: generalmente si tratta di un evento che minaccia la sopravvivenza dell'individuo. In seguito all'evento la persona sviluppa una sintomatologia ansiosa generalizzata e in relazione a stimoli che richiamano l'evento. In seguito alla terapia psicologica generalmente questi sintomi tendono a ridursi fino a scomparire. Il target principale delle due principali terapie riconosciute (Eye Movement Desensitization and Reprocessing - EMDR e Trauma Focused-Cognitive Behavioural Therapy – TF-CBT) riguarda l'evocazione della memoria traumatica con lo scopo di desensibilizzarne l'intensità emotiva. Il PTSD è, infatti, definibile (Pitman, 2012) come un condizionamento alla paura in cui fallisce in modo cronico l'estinzione della risposta appresa.

Nella teorizzazione della psicobiologia di questo disturbo si è spesso fatto riferimento ad una iper reattività generalizzata dell'amigdala, ed un'ipoattività della corteccia ventromediale prefrontale e dell'ippocampo, aree queste ultime che presentano un volume ridotto nei soggetti con PTSD.

Recentemente è stata messa in luce un'altra area che sembrerebbe coinvolta in questo disturbo, area che è stata ampiamente studiata per l'apprendimento di risposte condizionate, molto rapida ed implicita nella risposta: il cervelletto. Si è infatti notato che quest'area tenderebbe ad essere iper attivata nel seguito immediato di un evento traumatico (Bonne 2003), ed ad essere iposviluppata in bambini con esperienze traumatiche precoci (Baldacara 2011).

Oltre ad essere un'area di riferimento per quanto riguarda il PTSD quest'area sembrerebbe essere anche un'area fondamentale nel trattamento EMDR, che considera i movimenti oculari di inseguimento un aspetto fondamentale della terapia. È, infatti, avvalorato il fatto che il cervelletto sia una struttura fondamentale per questi movimenti, sia di inseguimento lenti che saccadici (Kandel, Schwarz 2014). Inoltre il compito richiesto al soggetto (rievocazione della memoria traumatica) mentre effettua i movimenti oculari si potrebbe configurare come un dual task che richiede un apprendimento procedurale, apprendimento per il quale è fondamentale l'intervento del cervelletto.

Date queste premesse ed un numero crescente di dati sulle funzioni limbiche di questa struttura, abbiamo voluto valutare se la modulazione attraverso tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) del cervelletto all'interno di un protocollo psicoterapeutico rivisto di terapia EMDR del trauma (privo di movimenti oculari) avrebbe potuto condurci ad una risoluzione adattiva del PTSD al pari del protocollo originario.

Abbiamo così condotto uno studio sulla cura di 16 pazienti che presentavano i sintomi di PTSD attraverso questo protocollo EMDR rivisto e la tDCS del cervelletto.

I risultati sembrano avvalorare l'ipotesi degli effetti positivi di una modulazione del cervelletto nella psicoterapia del PTSD, l'effetto di questa modulazione è paragonabile all'effetto della terapia EMDR classica o della TF-CBT.

5.2 Disturbo Post Traumatico da Stress (PTSD): implicazioni cerebellari

Il primo ricercatore moderno ad occuparsi del trauma e del disturbo da stress post traumatico fu Janet nel 1889; egli riteneva che quello che differenzia un ricordo da un trauma è l'integrazione dell'informazione all'interno degli schemi generali di memoria episodica dell'individuo, rimanendo il trauma "fissato" ad un livello sensoriale primario (sensazioni viscerali e immagini visive). Nel trauma l'integrazione verrebbe ostacolata a causa della salienza dell'evento traumatico rispetto agli altri eventi stoccati in memoria, ed in particolar modo per l'importanza dell'informazione nell'obiettivo della sopravvivenza. In altre parole è più probabile che un individuo sopravviva a nuovi attentati alla sua incolumità se rappresenta al suo interno se stesso o l'ambiente come insicuro e quindi adotta un comportamento di iper-controllo rispetto ai propri stati interni o all'ambiente esterno per essere pronto ad agire per sopravvivere. Tipicamente i sintomi che una persona sperimenta sono sia sintomi generalizzati, sia sintomi attivati da elementi che richiamano alla mente l'evento traumatico. I sintomi generalizzati riguardano un'iperattivazione comportamentale e a livello di sistema nervoso autonomo, i sintomi specifici riguardano da un lato un tentativo di evitare tutto ciò che potrebbe richiamare l'evento a livello concreto (luoghi, persone, immagini..) e a livello di pensiero (ricordi di immagini, suoni, sensazioni) e contemporaneamente un emergere intrusivo di elementi relativi all'evento non appena il livello di attenzione volto ad evitare qualsiasi stimolo che possa richiamare il malessere collegato all'evento si abbassa (tipicamente nel sonno e nei momenti di stanchezza).

Questi sintomi nell'83% della popolazione esposta a gravi insulti alla propria sopravvivenza (Galatzer-Levy et al. 2013) tendono poi a diminuire con il passare del tempo, e l'integrazione della memoria nelle reti mnestiche diviene così possibile. Tuttavia nel restante 17% questi sintomi permangono per un tempo indefinito che può durare decenni. È stato ipotizzato che alla base di questa maggiore vulnerabilità al PTSD si possano riscontrare esperienze precoci di vita sfavorevoli e di conseguenza la comparsa di un attaccamento di tipo insicuro (Scarpa et al. 2006, Fraley 2006, Twaite, Rodriguez-Srednicki 2004, Ahmed 2007), un po' come se la percezione di sicurezza fosse già un po' incrinata al momento dell'esposizione ad un evento traumatico, che diverrebbe un punto di crisi per il sistema. Da questi studi si potrebbe ipotizzare che alla base della vulnerabilità al PTSD vi siano sia elementi di carattere esperienziale che di carattere strutturale (probabile conseguenza degli aspetti esperienziali).

A livello di imaging funzionale il dato maggiormente replicato riguarda alterazioni nell'attività dell'amigdala (iperattivata), corteccia ventromediale prefrontale (ipoattivata), il giro del cingolo anteriore (iperattivato) e l'ippocampo (ipoattivato) (Liberzon 1999, Etkin 2007, Bremner 2005, Gold 2011, Felmingham 2007, Rougemont-Bouking 2011, Milad 2009, Rauch 2006). Tuttavia autori come Bonne (2003) e Baldacara (2011) individuano un'altra area connettabile al PTSD: il cervelletto. Secondo questi autori questa struttura presenterebbe un'alterata attività immediatamente dopo un evento traumatico e subirebbe modifiche plastiche della sua struttura nel momento in cui il disturbo post traumatico da stress si sia installato.

Il senso di questa evidenza forse può essere spiegato se facciamo riferimento al modello teorico maggiormente accreditato per la spiegazione del PTSD (Holmes 2013) che è il modello del condizionamento classico in cui la risposta (per esempio di trasalimento) segue gli stimoli condizionati associati al trauma (sia di natura reale che di pensiero) e fallisce il processo di estinzione anche quando dopo ripetute esperienze non segue a questi stimoli alcuna minaccia.

A livello neurofunzionale il condizionamento è stato ampiamente studiato il cervelletto è, infatti, un'area la cui connessione con questo fenomeno è stata documentata a livello di singoli neuroni (Kandel 2014) Essa appare coinvolta sia nei processi di condizionamento (allo stimolo od al contesto) che di estinzione (Sacchetti et al 2005, Kim and Jung 2006). Grazie alle sue estese connessioni (spina dorsale, tronco dell'encefalo, ipotalamo, amigdala, ippocampo, aree associative) il cervelletto potrebbe partecipare all'associazione di stimoli sensori, derivare il loro significato emozionale e dare una risposta motoria (Timman et al 2010).

Di particolare importanza nello strutturarsi di una risposta condizionata alla paura sembrano essere le connessioni cerebellari con strutture limbiche. Le connessioni di quest'area con le aree limbiche (tipicamente comprendenti i nuclei talamici anteriori, l'ipotalamo, la corteccia del cingolo e l'ippocampo) sono mediate principalmente da due strutture: i nuclei interposito e dentato, il ponte (Blatt et al 2013). Con l'ipotalamo tuttavia esiste un collegamento più diretto e bidirezionale in grado di integrare probabilmente le risposte somatiche e viscerali (Zhu 2006). Queste connessioni, documentate anatomicamente da Haines (1997) hanno un ruolo nella regolazione dell'alimentazione, del sistema cardiovascolare, nel sistema della respirazione, della minzione, delle emozioni e del sistema immunitario. Per questo motivo Zhu e colleghi (2006) hanno ipotizzato che il circuito cerebello-ipotalamico sono modulatori essenziali e coordinatori che regolano le risposte viscerali e comportamentali.

Per ritornare al PTSD il cervelletto potrebbe avere un ruolo primario nel mantenimento della risposta appresa (di estremo trasalimento, ansietà, malessere) in relazione a stimoli connessi o connettabili (per effetto di generalizzazione) all'evento traumatico, minando la fiducia implicita dell'individuo in se stesso e nell'ambiente. Questa reazione esagerata, riconosciuta dall'individuo come irrazionale, fallirebbe nel

compito di estinguersi forse anche per la velocità con cui avviene la risposta associativa implicita ed il ritardo con cui arriva la valutazione sulla propria reazione, in altre parole per l'attivazione precoce del cervelletto (a garantire la sopravvivenza) e tardiva delle aree prefrontali (vedi Teshe 2007).

5.3 Trattamento del PTSD

I trattamenti del PTSD riconosciuti come efficaci dall'OMS (Tol 2013) e da una recente Cochrane review (Bisson e Andrews, 2007) sono la terapia cognitivo comportamentale focalizzata sul trauma (CBT-TF), l' Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) e il training di gestione dello stress. Quest'ultimo viene raccomandato perché anche se meno efficace rispetto agli altri due presenta un rapporto costi benefici molto favorevole.

Sebbene l'efficacia di questi metodi sembra essere sovrapponibile alcuni autori fanno notare che l'EMDR risulterebbe essere più efficace in termini di risultato del trattamento, in particolare per quanto riguarda i sintomi intrusivi, ed era anche più efficiente, in quanto richiede meno lavoro sia da parte del terapeuta che del paziente (Lee et al. 2002). Inoltre, uno studio condotto da Ironson (2002) e colleghi ha dimostrato che entrambi EMDR ed esposizione prolungata erano efficaci, ma l'EMDR risultava più efficace in tempi brevi perché il 70% dei partecipanti EMDR ha raggiunto una riduzione dei sintomi di PTSD dopo 3 sedute, rispetto al 29 % per esposizione prolungata. Sempre in questo studio appare come l'EMDR sembra essere meglio tollerato e il tasso di drop-out significativamente inferiore.

In una recente review che ha confrontato direttamente l'EMDR con la versione trauma-focused della CBT, entrambi i trattamenti sono risultati altrettanto efficaci e che, probabilmente, le differenze tra i due metodi non presentano significato clinico (Seidler e Wagner 2006).

Tuttavia la CBT-TF si applica principalmente ad un target in età evolutiva (bambini ed adolescenti) e prevede il coinvolgimento attivo della famiglia.

Per questi motivi abbiamo considerato nel nostro studio la terapia EMDR che presenta un protocollo di terapia che può essere suddiviso in tre aspetti:

1. la preparazione del paziente ovvero la creazione di un contesto di sicurezza
2. l'identificazione delle associazioni visive, cognitive e somato-viscerali collegate al trauma
3. i movimenti oculari contemporanei alla rievocazione a livello sensoriale primario del trauma

I movimenti oculari sembrano essere un elemento molto rilevante di questo trattamento come confermato da due recenti meta-analisi (Lee et al. 2012, Jeffries Davis 2013).

Le ipotesi sul meccanismo attraverso il quale questi movimenti oculari sono in grado di influenzare la processazione e l'integrazione delle memorie traumatiche rimane tuttora dibattuto. Una recente review (Bergman 2010) ha messo in luce che al di là dei modelli considerati di spiegazione che sono fioriti negli ultimi vent'anni, un dato molto ben replicato è l'effetto di aumento del sistema nervoso parasimpatico in seguito ai movimenti oculari della terapia EMDR (Barrowcliff et al. 2003,2004; Sack et al. 2007, 2008; Elofsson et al. 2008; Söndergaard & Elofsson, 2008). Il modello teorico maggiormente accreditato tuttavia sembra indipendente da questo aspetto, è il modello di Gunter e Bodner (2009) che sostiene sia la tassazione della working memory (dovuta alla simultanea attenzione alla memoria traumatica ed allo stimolo delle dita del terapeuta in movimento) a costituire la ragione per render conto dell'efficacia della terapia EMDR.

I movimenti oculari utilizzati nell'EMDR sono movimenti ritmici di inseguimento (più o meno veloce) eseguiti sull'asse orizzontale, per eseguire in modo fluido questi movimenti è stata dimostrata essere fondamentale l'integrità del cervelletto (Kandel et al. 2014). Infatti in presenza di un cervelletto danneggiato spesso questi movimenti sono discontinui: l'inseguimento avviene a scatti con una notevole presenza di microsaccadi. Un recente studio di Kapoula et al. (2010) ha messo in luce come durante la terapia EMDR si assista ad un costante miglioramento dell'abilità di inseguimento lento che correla con la diminuzione della sintomatologia traumatica.

5.4 Obiettivi di ricerca

I nostri obiettivi di ricerca erano duplici: da un lato comprendere il coinvolgimento effettivo del cervelletto nel mantenimento del PTSD, dall'altro ipotizzare un meccanismo di azione della terapia EMDR.

I recenti lavori (Pitman 2012) sembrano accreditare sempre di più il modello del PTSD come un condizionamento classico, concetto già teorizzato da Dyck (1993), ma che ora si avvalorava di sempre maggiori evidenze in ambito neurofisiologico. Secondo questo modello (Dyck 1993) gli eventi traumatici sono associati ad una risposta ansiosa (condizionamento classico), questa risposta di ansia elicitata è di intensità tale da inibire qualsiasi apprendimento se non la risposta di evitamento o fuga secondo un meccanismo di interferenza emozionale, e questa risposta ansiosa elicitata è di per sé un evento avverso che rinforza in modo negativo l'evitamento cognitivo ed il comportamento di fuga (condizionamento operante).

Il primo obiettivo è stato quindi quello di determinare se un'interferenza con l'attività cerebellare (area sulla quale è stato studiato approfonditamente il condizionamento classico (Kandel et al. 2014)) come quella indotta da una stimolazione a corrente continua (tDCS) fosse in grado di interferire con la spiacevolezza della memoria traumatica.

Il nostro secondo obiettivo è stato quello di ipotizzare un meccanismo neurofunzionale per la terapia EMDR che rendesse conto sia delle evidenze sull'effetto fisiologico dei movimenti oculari, sia dell'ipotesi di tassazione della working memory (Guntner, Bodner 2009) come elemento attivo della terapia EMDR.

5.5 Metodologia

5.5.1 Soggetti

Sono stati selezionati 16 soggetti di età compresa tra i 20 e 70 ($M=34.25$ $DS=15.63$) anni (12 donne) che presentavano sintomi riconducibili alla presenza di un PTSD. Gli eventi che hanno generato i PTSD erano sostanzialmente di tre tipi: abusi sessuali, abusi fisici ed incidenti. Ogni soggetto ha firmato il consenso informato alla partecipazione allo studio. La procedura sperimentale è stata approvata dal Comitato Etico d'Ateneo e rispetta la dichiarazione di Helsinki. Nessun partecipante presentava dall'anamnesi una storia di patologie mediche, psichiatriche o neurologiche. Inoltre è stato valutato attraverso un questionario se ogni partecipante fosse idoneo a sottoporsi alla tDCS. I criteri di esclusione erano: epilessia o familiarità per l'epilessia, presenza di problemi cardiaci o pace-maker, presenza di protesi acustiche, presenza di inserti metallici nel cranio, utilizzo di neurolettici o antidepressivi triciclici, emicranie e gravidanza.

I partecipanti sono stati divisi in maniera pseudo casuale in due campioni sperimentali: il gruppo tDCS reale composto da 9 soggetti ed il gruppo tDCS sham (placebo) composto da 7 soggetti. La selezione è stata eseguita in modo solo pseudo randomizzato poiché nel gruppo sham sono confluiti i soggetti (3) che a causa di caratteristiche a priori (familiarità con epilessia) sono risultati inadatti alla stimolazione reale. Tutti i soggetti sono stati reclutati attraverso l'Associazione Emdr Italia.

5.5.2 Misure esplicite

I soggetti sono stati reclutati sulla base di un'intervista clinica strutturata e di questionari self report.

L'intervista clinica effettuata da uno psicoterapeuta ha avuto l'obiettivo di valutare la presenza di un evento di vita di natura traumatica in grado di influire negativamente sulla qualità della vita del paziente secondo i criteri del DSM IV-TR, l'idoneità e la motivazione del paziente a prendere parte ad uno studio sperimentale sulla terapia del PTSD.

Le misure self report hanno misurato l'intensità dell'emozione negativa connessa all'evento traumatico ed il benessere generale della persona. Per questo scopo sono stati utilizzati principalmente due strumenti: l'Impact of Event Scale- Revised (IES-R) che misura l'impatto di un evento traumatico e la Symptom Check

List 90 – Revised che permette di fare una fotografia ampia dello stato psicopatologico generale della persona.

- IES-R

L'IES-R, descritta nel dettaglio in precedenza, è composta da 22 items e misura tre dimensioni connesse con il PTSD (Sundin & Horowitz, 2002):

1. l'intrusività dell'evento, ovvero la tendenza dell'evento a presentificarsi alla coscienza comparando sotto forma di flash-back o sogni senza che il soggetto abbia l'intenzione cosciente di riportare l'evento alla coscienza
2. l'evitamento attivo da parte della persona di situazioni reali o astratte che possano ricordare l'evento
3. infine uno stato di costante ipervigilanza della persona.

Questa scala misura l'impatto emozionale dell'evento considerando i sintomi positivi che una persona riporta nell'ultima settimana riconducibili direttamente od indirettamente ad un PTSD. La frequenza di ogni sintomo viene calcolata utilizzando una scala da 0 (per niente) a 4 (estremamente).

- SCL 90-R

La SCL 90 –R è una scala composta da 90 items che vanno ad indagare la presenza di sintomi compatibili con disturbi di tipo psichiatrico. Le principali dimensioni che lo strumento indaga sono (Derogatis, Savitz 1999):

- Somatizzazione (SOM): riflette il disagio legato alla percezione di disfunzioni nel proprio corpo; i sintomi focalizzano sugli apparati cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio, ecc.
- Ossessività-Compulsività (O-C): focalizza sui pensieri, sugli impulsi e sulle azioni sperimentati come persistenti e irresistibili, di natura egodistonica o indesiderati.
- Ipersensibilità interpersonale (I-S): punta sui sentimenti di inadeguatezza e inferiorità, in particolare in confronto ad altre persone.
- Depressione (DEP): sono anche inclusi sentimenti di disperazione, pensieri suicidari e altri correlati cognitivi e somatici della depressione.
- Ansia (ANX): comprende segni generali di ansia come nervosismo, tensione, tremori così come attacchi di panico e sensazione di terrore.

- Ostilità (HOS): riflette pensieri, sentimenti, comportamenti caratteristici di uno stato affettivo negativo di rabbia.
- Ansia fobica (PHOB): è definita come una persistente reazione di paura a una specifica persona, luogo, oggetto o situazione, percepita come irrazionale o sproporzionata rispetto allo stimolo.
- Ideazione paranoide (PAR): pensiero proiettivo, ostilità, sospettosità, grandiosità, riferimento a Sé, paura di perdita dell'autonomia e deliri sono tutti espressioni primarie di questo disturbo.
- Psicoticismo (PSY): rappresenta il costrutto come una dimensione continua dell'esperienza umana e contiene item indicativi di ritiro e isolamento così come i sintomi di primo rango della schizofrenia.

Questa scala considera i sintomi positivi che una persona riporta relativamente all'ultima settimana e li misura su una scala da 1 (per niente) a 5 (massimamente). Questa scala non è direttamente sensibile al disturbo da stress post traumatico e la abbiamo utilizzata come controllo sul fatto che il miglioramento visibile dopo una singola sessione registrato sulla scala di impatto dell'evento fosse reale e non rappresentasse un desiderio da parte del soggetto di compiacere lo sperimentatore. Ci aspettavamo quindi che non ci sarebbero stati effetti significativi registrabili su questa scala.

5.5.3 Misure fisiologiche

Sono state effettuate su metà del campione due misure fisiologiche (conduttanza cutanea e battito cardiaco) per valutare l'impatto della manipolazione anche a livello implicito. Queste misure sono state effettuate su otto soggetti equamente divisi tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. Lo scopo principale di questa misurazione era valutare se i risultati che venivano osservati a livello clinico avessero una correlazione con il livello fisiologico e se fosse possibile documentare l'evoluzione del comportamento anche solamente con misure implicite.

Le misure di conduttanza cutanea sono state registrate attraverso dei sensori di argento posti sul lato palmare dell'indice e dell'anulare della mano sinistra, il battito cardiaco attraverso un fotopletismo ad infrarossi posto sul dito medio della mano. A loro volta questi sensori sono stati collegati ad una macchina per rilevare il loro segnale: la Heart and Emotions della Elemaya Instruments.

Le misure venivano effettuate seguendo un ben noto paradigma nello studio del PTSD (Pagani et al. 2012): mentre i soggetti ascoltavano lo script autobiografico dell'evento traumatico venivano registrate queste misure. Le registrazioni sono state effettuate una settimana prima ed una successiva alla stimolazione tramite tDCS.

5.5.4 Protocollo tDCS

La tDCS cerebellare (Ferrucci et al. 2012, 2013) è stata somministrata con uno stimolatore elettrico a corrente continua (NeuroConn, Germany) attraverso due elettrodi rettangolari (5 X 7cm) di spugna sintetica imbevuti di soluzione salina. L'elettrodo attivo è stato centrato sulla linea mediana 2 cm sotto l'inion con i bordi mediamente ad un centimetro dall'apofisi mastoidea (sul cervelletto) e l'elettrodo di riferimento sulla spalla destra. Questo montaggio extra-cefalico è stato già utilizzato in studi precedenti sulla tDCS cerebellare (Ferrucci et al. 2012) e permette di evitare gli effetti confusivi di due elettrodi con polarità opposte entrambi sullo scalpo.

L'intensità di stimolazione era di 2mA somministrata per 20 minuti sul cervelletto. I tempi di fade-in e di fade-out, ovvero il tempo in cui la corrente raggiunge l'intensità desiderata e il tempo di decrescita, erano di 30 secondi ciascuno.

Nel momento in cui aveva inizio la stimolazione i soggetti percepivano su entrambi gli elettrodi una sensazione di prurito che scompariva pochi secondi dopo che la stimolazione aveva avuto inizio. Nella condizione sham gli elettrodi venivano applicati negli stessi punti ma non veniva somministrata corrente. Il fatto di non somministrare corrente per i 30 secondi iniziale, come da procedura condivisa in letteratura e descritta nell'esperimento precedente, è stato motivato da ragioni prudenziali riguardanti il fatto che alcuni soggetti del gruppo sham avevano familiarità per l'epilessia.

5.5.5 Procedura

La procedura complessiva prevedeva al minimo cinque incontri per ciascun soggetto, con cadenza settimanale per i primi quattro ed in seguito, a tre mesi di distanza, il quinto di follow-up. Durante questi incontri venivano rispettate le linee guida sul trattamento del trauma tramite EMDR, ovvero le otto fasi del modello (vedi capitolo 3).

- Primo incontro

In questo primo incontro veniva valutata la presenza di un PTSD secondo i criteri diagnostici del DSM IV TR e venivano informati i soggetti sulla procedura sperimentale. In particolare veniva loro spiegato che l'esperimento aveva lo scopo di indagare la natura funzionale del Disturbo Post Traumatico da Stress e la sperimentazione di una nuova terapia per questo disturbo. Inoltre veniva valutata l'idoneità di ogni singolo soggetto a sottoporsi alla tDCS attraverso un questionario. Alla fine di questo incontro se il soggetto risultava idoneo venivano fatti alcuni test self report (IES-R, SCL 90-R) per valutare l'intensità del disturbo collegato al trauma e il benessere generale della persona; nell'eventualità in cui la persona avesse

comorbidità per altri disturbi psichiatrici veniva esclusa. In questo primo incontro veniva raggiunta la fase uno del modello dedicata alla raccolta anamnestica e diagnosi.

- Secondo incontro

Il secondo incontro avveniva ad una settimana di distanza ed aveva l'obiettivo di valutare a livello implicito (tramite misure fisiologiche) l'effetto del trauma e di insegnare alla persona una strategia di auto rilassamento (esercizio del luogo sicuro), come previsto dalla fase due del protocollo EMDR. L'esercizio di auto rilassamento consisteva nel far immaginare alla persona un luogo reale od immaginario dove ella si sentisse al sicuro, le sensazioni ed emozioni positive connesse a questo luogo ed una parola chiave per richiamarlo.

Per valutare a livello implicito il trauma abbiamo registrato il ricordo autobiografico relativo al trauma dopo di che lo abbiamo fatto riascoltare alla persona mentre misuravamo conduttanza cutanea e battito cardiaco. In questo modo abbiamo avuto una prima registrazione sul cosa avvenisse a livello implicito nella persona dopo che era stata esposta al trauma.

- Terzo incontro

Questo incontro ricalca le fasi 3-8 del protocollo EMDR ed è composto dal trattamento vero e proprio del trauma. Nel nostro caso abbiamo effettuato questa fase in assenza di movimenti oculari, ma in presenza della stimolazione tDCS. Abbiamo innanzitutto collegato la persona allo stimolatore ed avviato la procedura di stimolazione. Dopo di che abbiamo chiesto alla persona di focalizzare la sua attenzione sull'immagine più disturbante del trauma, sulle sensazioni fisiche di disturbo, sulle emozioni e sulle cognizioni relative all'evento. In seguito anziché eseguire i movimenti oculari come avrebbe previsto il modello abbiamo chiesto semplicemente alla persona di chiudere gli occhi e lasciare che qualcosa accadesse spontaneamente in lei (ricalcando il modello EMDR) per un tempo di circa 25 secondi (tempo calcolato su una media di 30 movimenti oculari, numero di movimenti previsto dal protocollo).

Ad ogni elemento che emergeva il terapeuta invitava il soggetto ad andare avanti su quell'elemento, intervenendo in sporadici casi in cui il paziente si distraeva dal focus sul ricordo traumatico e riconducendo verbalmente l'attenzione del paziente verso il ricordo target della terapia.

Nel momento in cui il ricordo risultava meno disturbante il terapeuta chiedeva al soggetto di focalizzarsi su di una cognizione positiva su di sé in quel contesto (fase 5 del modello). Inoltre valutava se a livello corporeo fossero presenti ancora dei disturbi (fase 6). Non in tutti i casi queste due fasi sono state raggiunte dopo un singolo incontro di terapia, specie nelle stimolazioni sham. In quei casi si è quindi

proceduto, come da protocollo, alla chiusura di una seduta incompleta saltando le fasi 5 e 6 e passando direttamente alle successive.

L'incontro durava circa 45 minuti, la stimolazione poteva essere reale o placebo. Alla fine dell'incontro la persona veniva invitata a scrivere eventuali ricordi o pensieri che le fossero sorti durante la settimana (fase 7 del protocollo) e di effettuare l'esercizio di rilassamento se si fosse sentita disturbata (fase 8). Inoltre veniva dato ad ogni partecipante la possibilità di chiamare il terapeuta nel caso in cui percepisse un malessere eccessivo.

- Quarto incontro

Il quarto incontro ha avuto l'obiettivo principale di documentare gli effetti del terzo incontro, infatti in questo incontro si è proceduto ad una analisi attraverso i test self report dello stato psicologico generale della persona e dei sintomi riconducibili al PTSD. Inoltre abbiamo proceduto alla registrazione degli effetti del ricordo a livello implicito attraverso la registrazione della conduttanza cutanea e del battito cardiaco.

A livello clinico si è proceduto alla valutazione dello stato psicologico delle persone e si è stabilito se vi fosse la necessità di ulteriori incontri per la risoluzione adattativa del trauma. A tutte le persone che hanno partecipato al progetto di ricerca è stata, infatti, garantita la possibilità nel caso in cui la terapia sperimentale fosse risultata inadeguata o nel caso in cui i partecipanti fossero nel gruppo placebo, di accedere ad una terapia EMDR standard del trauma.

- Quinto incontro

Il quinto incontro è stato dedicato per coloro che avevano avuto un beneficio consistente alla valutazione clinica del cambiamento che è stato comunque poi documentato ad un follow-up di 3 mesi attraverso i self report somministrati in precedenza.

Per coloro che non avevano avuto un beneficio consistente ed appartenevano al gruppo sperimentale è stata data la possibilità di effettuare un'altra stimolazione tramite tDCS in seguito alla quale in tutti i casi si è assistito ad un miglioramento dei sintomi.

Per coloro che non avevano avuto un beneficio consistente ed appartenevano al gruppo placebo è stata data la possibilità se idonei di effettuare il trattamento tramite tDCS, per coloro i quali non erano idonei alla tDCS è stata utilizzata la procedura standard EMDR.

5.5.6 Analisi

Nel presente esperimento è stato utilizzato un disegno sperimentale *between subjects* a misure ripetute.

I fattori principali considerati per l'analisi sono state le variazioni di punteggio ai differenti test (self-report) e le variazioni nelle misure fisiologiche. Le interazioni esplorate hanno riguardato le variabili "tempo" (pre, post, follow-up) x condizione (tDCS, sham).

Per effettuare le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS Statistics 22 (IBM).

Tutte le variabili dipendenti erano distribuite normalmente e sono state analizzate con test parametrici (ANOVA a misure ripetute). Il livello di significatività p è stato stimato a 0.05. Poiché questo studio ha un carattere prevalentemente esplorativo, data l'attuale esiguità del campione, i valori non sono stati corretti per comparazioni multiple.

5.6 Risultati

5.6.1 IES-R

Innanzitutto è stato verificato che i due campioni sperimentali non fossero significativamente dissimili nelle dimensioni oggetto di valutazione a priori: punteggio IES-R totale a priori ($t(14)=0.42$ $p=0.67$), punteggi dimensione intrusività ($t(14)=0.31$ $p=0.75$), punteggi dimensione evitamento ($t(14)=0.91$ $p=0.37$) ed infine punteggio dimensione iperarousal ($t(14)=1.11$ $p=0.28$).

Al contrario i punteggi nella fase post-trattamento sono risultati statisticamente diversi nei due campioni, ad eccezione della dimensione dell'evitamento. I punteggi IES-R totali a posteriori sono risultati significativamente dissimili ($t(14)=3.7$ $p=0.002$) così come la sottodimensione intrusività ($t(14)=2.8$ $p=0.013$) e la sottodimensione iper arousal ($t(14)=4.36$ $p=0.001$). La sottodimensione evitamento, invece, non ha registrato una differenza significativa ($t(14)=2.05$ $p=0.059$).

L'ANOVA a misure ripetute ha poi dimostrato un effetto significativo dell'interazione tempo (pre-post) X condizione (stimolazione vs sham) a livello globale ($F(1,14)=17.06$ $p=0.001$) e a livello delle singole dimensioni (intrusività $F(1,14)=8.21$ $p=0.012$, evitamento $F(1,14)=16.2$ $p=0.001$, iperarousal $F(1,14)=5.68$ $p=0.032$): nella maggior parte di queste dimensioni si nota che, mentre con la stimolazione sham i valori tendono ad aumentare tra la prima e la seconda misurazione, nella fase successiva alla stimolazione reale i valori decrescono (vedi Figura 1).

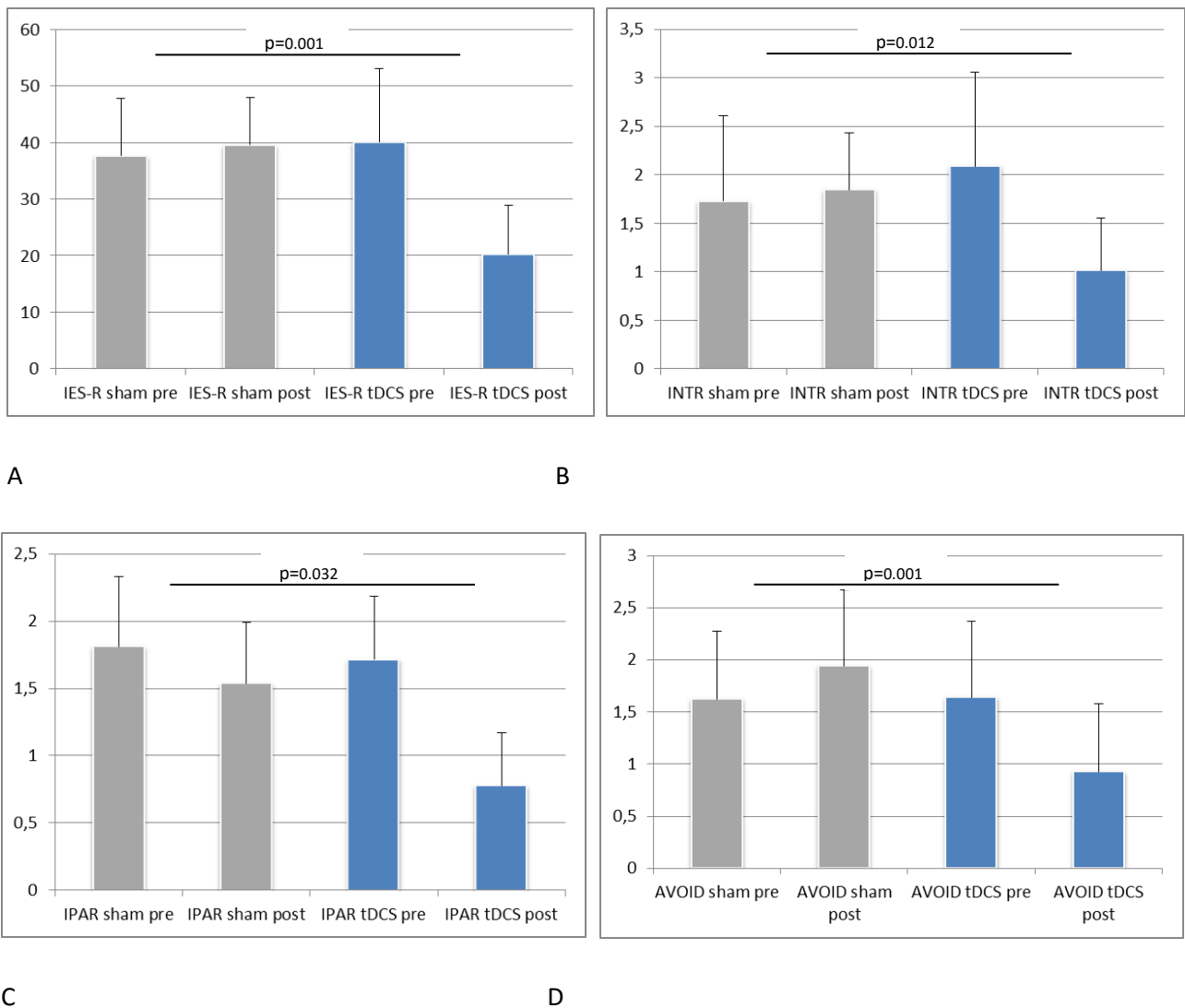


Figura 1 Istogrammi riportanti punteggi medi e deviazione standard nei due gruppi sperimentali prima e dopo la stimolazione tDCS. Le barre grigie si riferiscono al gruppo sham, le barre azzurre al gruppo sperimentale.

- (A) Variazioni globali della scala IES-R nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica i valori assoluti del questionario, sull'asse x in ordine abbiamo gruppo sham pre (IES-R sham pre), gruppo sham post (IES-R sham post), gruppo tDCS pre (IES-R tDCS pre), gruppo tDCS post (IES-R tDCS post). Si può notare l'effetto di interazione condizione x tempo: mentre nel gruppo sham il punteggio tende ad aumentare alla seconda misurazione, nel gruppo sperimentale esso tende a diminuire.
- (B) Variazioni della sottoscala Intrusività (INTR) della IES-R nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica il valore espresso in unità arbitrarie della sottoscala, come nel grafico A abbiamo in ordine gruppo sham pre (INTR sham pre), gruppo sham post (INTR sham post), gruppo tDCS pre (INTR tDCS pre), gruppo tDCS post (INTR tDCS post). Anche in questo grafico è possibile notare l'effetto di interazione condizione x tempo.
- (C) Variazioni della sottoscala Iper Arousal (IPAR) della IES-R nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica il valore espresso in unità arbitrarie della sottoscala, come nei primi due grafici abbiamo in ordine gruppo sham pre (IPAR sham pre), gruppo sham post (IPAR sham post), gruppo tDCS pre (IPAR tDCS pre), gruppo tDCS post (IPAR tDCS post). Anche in questo caso si può notare un effetto di interazione condizione x tempo: in questo

caso sia nel gruppo sham che nel gruppo sperimentale si nota una diminuzione della dimensione tuttavia molto marcata solo nel secondo gruppo.

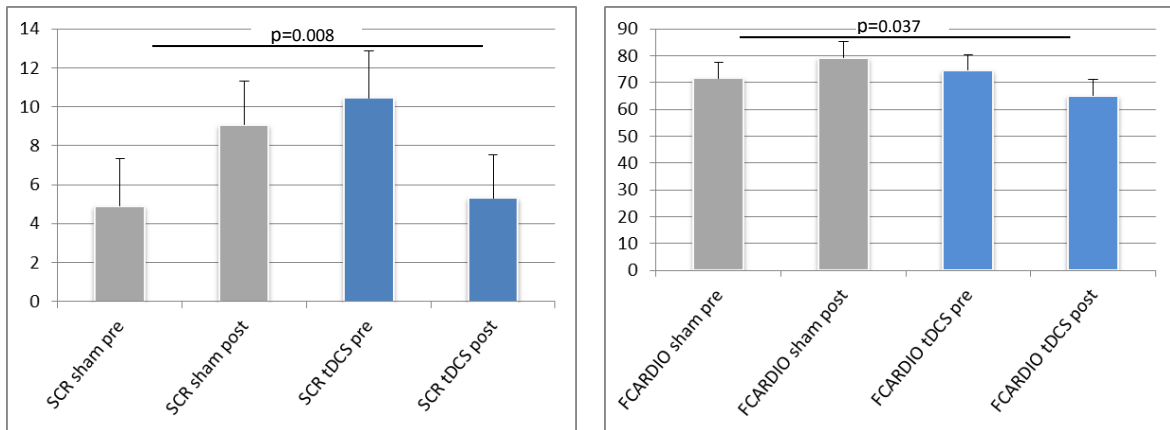
(D) Variazioni della sottoscala Evitamento (AVOID) della IES-R nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica il valore espresso in unità arbitrarie della sottoscala, come nei primi tre grafici abbiamo in ordine gruppo sham pre (AVOID sham pre), gruppo sham post (AVOID sham post), gruppo tDCS pre (AVOID tDCS pre), gruppo tDCS post (AVOID tDCS post). Si può notare l'effetto significativo di interazione condizione x tempo, come nei casi precedenti.

5.6.2 SCL 90 R

Anche in questo caso abbiamo proceduto ad una comparazione di questo test in generale e delle sue singole sottodimensioni. Al pre test nessuna dimensione è risultata statisticamente differente tra i due gruppi ($p > 0.05$). Anche una ANOVA a misure ripetute con fattori Tempo e Condizione non ha dato alcun risultato significativo né per gli effetti principali né per le interazioni (tutti $p > 0.05$).

5.6.3 Misure fisiologiche

A causa di problemi tecnici è stato possibile eseguire l'analisi delle misure fisiologiche solo su otto soggetti (4 tDCS e 4 sham). Tuttavia pur con un campione ancora così limitato è stato possibile evidenziare alcune differenze significative. Innanzitutto è stato verificato che i due campioni sperimentali non fossero significativamente dissimili nelle dimensioni oggetto di valutazione a priori: conduttanza cutanea ($t(6)=2.2$ $p > 0.05$), battito cardiaco ($t(6)=0.1$ $p > 0.05$), età ($t(6)=2.2$ $p > 0.05$). Abbiamo successivamente utilizzato un'ANOVA a misure ripetute, covariando per il fattore età, vista la presenza nel campione di una variabilità di età molto elevata (Drory & Korczyn 1993). Quest'analisi ha dimostrato un effetto significativo dell'interazione tempo (pre-post) X condizione (stimolazione vs sham) sia nella condizione relativa alla conduttanza cutanea ($F(1,5)=17.74$ $p=0.008$) (fig. 2 A), sia nella condizione relativa al battito cardiaco ($F(1,5)=7.95$ $p=0.037$) (fig. 2 B). Mentre nella condizione sham, sia i valori di SCR, sia i valori di frequenza cardiaca tendevano ad aumentare dalla prima alla seconda misurazione, nella condizione di stimolazione reale essi tendevano a diminuire, suggerendo un effetto clinico efficace della stimolazione tDCS (Vedi Figura 2)



A

B

Figura 2 Istogrammi riportanti variabili fisiologiche medie e deviazioni standard nei due gruppi sperimentali prima e dopo la stimolazione tDCS. Le barre grigie si riferiscono al gruppo sham, le barre azzurre al gruppo sperimentale.

- (A) Variazioni della componente fasica della conduttanza cutanea (SCR - Skin Conductance Response) nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica i valori di questo parametro espressi in unità arbitrarie, sull'asse x in ordine abbiamo gruppo sham pre, gruppo sham post, gruppo tDCS pre, gruppo tDCS post. Si può notare l'effetto di interazione condizione x tempo: mentre nel gruppo sham la SCR tende ad aumentare alla seconda misurazione, nel gruppo sperimentale essa tende a diminuire.
- (B) Variazioni della frequenza cardiaca (FCARDIO) nel gruppo sperimentale ed in quello sham, l'asse y indica i valori di questo parametro espressi in numero di battiti al minuto, sull'asse x in ordine abbiamo gruppo sham pre, gruppo sham post, gruppo tDCS pre, gruppo tDCS post. Si può notare l'effetto d' interazione condizione x tempo: mentre nel gruppo sham la frequenza cardiaca tende ad aumentare alla seconda misurazione, nel gruppo sperimentale essa tende a diminuire.

5.6.4 Gruppo sham

Per verificare il fatto che il gruppo sham non fosse resistente al cambiamento tout court e per ragioni di carattere etico (la partecipazione alla ricerca garantiva un trattamento del trauma; nel caso in cui la stimolazione cerebellare o il placebo non sortissero effetto i pazienti venivano trattati con EMDR) successivamente al trattamento sperimentale tutti i pazienti del gruppo sham hanno subito un trattamento reale, che poteva essere tDCS reale, per i soggetti che erano idonei a sottoporsi a tDCS (n=3) e terapia EMDR i restanti. Anche in questo caso abbiamo effettuato un'ANOVA a misure ripetute pre post ed abbiamo notato un significativo miglioramento in seguito al trattamento ($F(1,5)=11.1$ $p=0.029$) (Fig. 3). Non sono invece emerse differenze significative dell'interazione tempo x condizione (tDCS vs EMDR) ($p > 0.05$), forse a causa del numero limitato di soggetti.

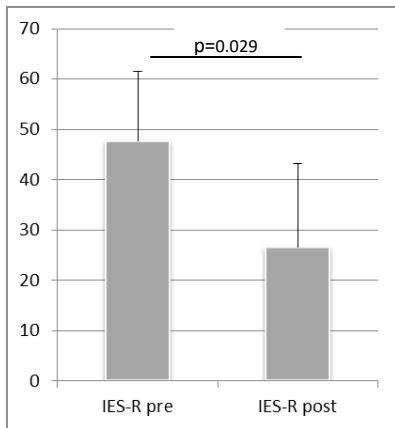


Figura 3 Istogrammi riportanti punteggi medi e deviazione standard nel gruppo sham prima (IES-R pre) e dopo (IES-R post) il trattamento (tDCS o EMDR). L'asse y indica i valori assoluti del questionario.

5.6.5 Follow-up

I soggetti che hanno ricevuto la tDCS sono stati rivalutati a 3 mesi di distanza attraverso la scala di impatto dell'evento (IES-R), cinque di loro hanno ricevuto una seconda stimolazione tDCS poiché persisteva una situazione di disagio ricollegabile al trauma, uno di loro invece non è stato ricontattabile. Per analizzare il follow-up abbiamo utilizzato un'ANOVA a misure ripetute tra l'ultima sessione di tDCS e il follow-up a tre mesi. Anche in questo caso è risultata una lieve variazione significativa nel senso di un miglioramento tra la fine della terapia ed il follow up ($F(1,7)=6.18$ $p=0.042$) (Fig. 4).

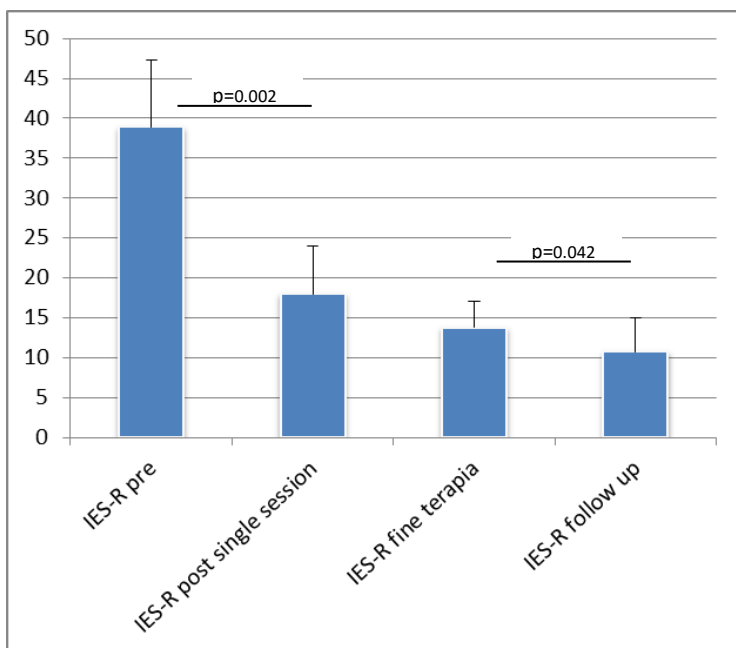


Figura 4 Istogrammi riportanti i punteggi medi e le deviazioni standard del gruppo sperimentale del test IES-R prima della procedura sperimentale (IES-R pre), dopo una singola sessione di tDCS (IES-R post single session), alla fine della terapia (IES-R fine terapia), al follow-up di tre mesi (IES-R follow up). L'asse y riporta i punteggi totali del test. Come si può notare è presente un trend di miglioramento (abbassamento dei sintomi positivi) che prosegue anche tra la fine della terapia ed il follow-up.

5.6.5 Confronto tra tDCS, EMDR e CBT –TF

Nell'analisi abbiamo anche voluto comparare l'effect size della terapia tramite tDCS con la terapia EMDR e la terapia cognitivo comportamentale focalizzata sul trauma. Per fare questo abbiamo comparato i nostri risultati con i dati di una recente review (Seidler, Wagner 2006) sui due metodi comparando il nostro studio con quelli che si erano avvalsi della medesima misura di impatto dell'evento. Abbiamo calcolato due indici Hedge's d uno subito dopo la prima sessione (Hedge's d = 2.26) ed uno alla fine della terapia (Hedge's d =4.09) e li abbiamo confrontati con i valori Hedge's d di quattro studi riportati nell'articolo per i quali abbiamo calcolato la media e l'intervallo di confidenza al 95%.

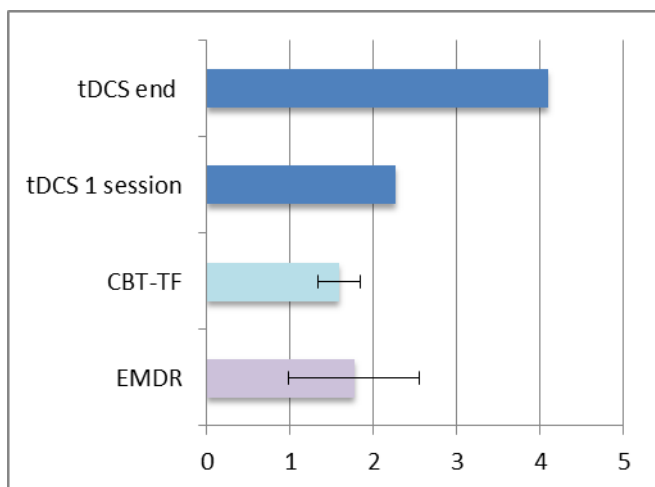


Figura 5 Rappresentazione grafica degli effect size della tDCS alla fine del trattamento (tDCS end) ed alla fine di una singola sessione di tDCS (tDCS 1 session), della terapia cognitivo comportamentale focalizzata sul trauma (CBT-TF) e della terapia EMDR (EMDR). Sull'asse x sono rappresentati i valori dell'effect size. Le barre larghe indicano i valori di ogni metodo. Le barre sottili indicano la stima di intervalli di confidenza al 95%.

Dal grafico riportato in Figura 5 possiamo notare come una singola sessione di stimolazione tDCS ricada all'interno dell'intervallo di confidenza dell'effect size della terapia EMDR. Mentre risulta leggermente superiore alla terapia CBT-TF. Notiamo altresì che alla fine del trattamento (in media dopo 1,5 sessioni di tDCS) la tDCS cerebellare evidenzia un effect size superiore alla terapia EMDR classica.

Se, infine, consideriamo il follow-up, anche in questo caso possiamo notare una superiorità della tDCS rispetto agli altri due trattamenti come evidenziato in Figura 6.

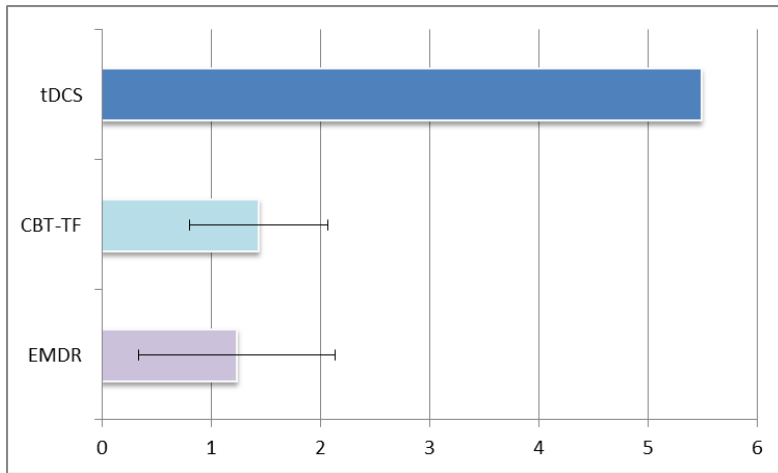


Figura 6 Rappresentazione grafica degli effect size della tDCS, della terapia cognitivo comportamentale (CBT-TF) e dell'EMDR al follow up. Possiamo notare anche in questo caso una superiorità della tDCS rispetto agli altri due trattamenti.

5.7 Discussione

Il nostro studio ha riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi del PTSD nel gruppo sperimentale, che sembrerebbe essere stato facilitato dalla rielaborazione della una memoria traumatica attraverso la tDCS. Il protocollo di terapia del trauma è consistito nella rievocazione di immagini, cognizioni ed emozioni riguardanti l'evento avverso (traumatico) a partire dal quale sono state sollecitate libere associazioni mentre avveniva la stimolazione tDCS (reale o sham). Questo protocollo ha ricalcato un protocollo evidence-based in letteratura per la terapia del PTSD, l'EMDR, omettendo però l'aspetto dei movimenti oculari, sostituendolo con la stimolazione elettrica transcranica. I pazienti, dopo una singola sessione di tDCS, hanno esibito una riduzione significativa della sintomatologia post traumatica. Questo cambiamento è stato documentato anche a livello fisiologico con una diminuzione significativa della risposta fasica cutanea e del battito cardiaco all'esposizione del ricordo traumatico. Inoltre l'effetto della procedura sperimentale si è mantenuto ad un follow-up di tre mesi.

L'ipotesi maggiormente condivisa (Ferrucci e Priori 2013) sul meccanismo di azione della tDCS cerebellare è quella per cui la tDCS sembrerebbe influenzare l'attività cerebellare interferendo con la Long Term Depression (LTD) delle cellule di Purkinje, alterandone la calibrazione del potenziale di membrana e quindi delle loro proprietà di pacemaker. Inducendo cambiamenti funzionali nel cervelletto, la stimolazione presumibilmente agisce sulle strutture corticali primariamente coinvolte nel controllo motorio, cognitivo ed emozionale attraverso proiezioni efferenti cerebellari (Vigot 2003).

Nel nostro esperimento la tDCS potrebbe aver interferito proprio con il mantenimento nel tempo del condizionamento attraverso un'azione volta alla modulazione della LTD delle cellule di Purkinje e, di conseguenza, i pazienti sono stati facilitati nel compito di estinguere la risposta condizionata.

I sintomi post traumatici, infatti, possono essere concettualizzati in un framework di condizionamento alla paura. Il mantenimento del PTSD sembra essere collegato ad alterazioni nel condizionamento alla paura, nell'apprendimento dell'estinzione, nel mantenimento dell'estinzione e nella sensibilizzazione generale del sistema nervoso (Pitman 2012). Le implicazioni neurofunzionali del cervelletto nel condizionamento alla paura sono molte e ben documentate (Sacchetti et al. 2002, 2004, 2005, 2007, Robleto & Thompson 2008). Secondo questi studi il cervelletto partecipa in prima persona al consolidamento in memoria della risposta condizionata, così come della sua estinzione. Per esempio Sacchetti et al (2002) hanno dimostrato che l'inattivazione reversibile del cervelletto indotta da tetrodotossina abolisce il mantenimento in memoria della paura condizionata, Sacchetti et al. (2004) hanno, inoltre, dimostrato che il condizionamento alla paura è in grado di generare un potenziamento di lungo termine (LTP) nelle connessioni tra fibre parallele e cellule di Purkinje nei lobuli V e VI del verme. Le interconnessioni funzionali del verme con l'ipotalamo, l'amigdala e l'ippocampo suggeriscono un ruolo più complesso del cervelletto come parte di un network integrato che regola il comportamento emozionale (Sacchetti, 2005).

Il fatto che il PTSD sia un disturbo la cui evoluzione spontanea è rara lo colloca tra questi disturbi che inibiscono di fatto l'apprendimento di nuove risposte comportamentali. La spiegazione di Dyck (1993) al riguardo appare sempre molto attuale, il PTSD appare in se stesso come una sorta di condizionamento operante volto all'evitamento del dolore provocato dalla rievocazione del trauma. Il sistema si adopererebbe quindi, attraverso un'ipercontrollo, al fine di evitare sia situazioni di rischio sia il ricordo delle stesse e di conseguenza anche l'integrazione della memoria traumatica.

Un dato molto ben replicato riguarda gli effetti fisiologici del PTSD a livello dell'attività fasica della conduttanza cutanea: si assiste tipicamente ad un aumento della risposta fasica nel momento in cui i soggetti entrano in contatto con immagini o pensieri riguardanti l'evento, questo aumento correla con i sintomi positivi del PTSD (Kleim et al 2010, Pitman et al. 1987, Keane et al. 1998). Il cervelletto è tra le aree cerebrali che correlano positivamente con la percezione del proprio livello di arousal elemento fondamentale per l'autoregolazione emotiva e con l'espressione di discrete risposte fisiologiche del sistema simpatico (Critchley et al. 2000 a, 2000 b, 2001), inoltre uno studio di Cohen et al (2000) fa notare che nel PTSD come nei disturbi di attacco di panico si assiste ad una disregolazione del sistema nervoso autonomo. Alcuni studi, poi, hanno posto direttamente in relazione il cervelletto con il mantenimento del PTSD in modo più diretto, essi (Yin et al. 2011, Bonne et al. 2003, Bremner 1999) trovano un'aumentata attività del cervelletto durante il resting state in soggetti traumatizzati, altri studi (Yang et al 2004, Fernandez et al 2001) hanno trovato un'aumentata attività cerebellare ai reminder del trauma. Inoltre è stato riscontrato

(Carrion et al 2013, De Bellis et al 2006, Bauer et al 2010, Sui et al. 2010) un ridotto volume cerebellare in soggetti che hanno esperito traumi precoci nello sviluppo. Baldacara (2011) in uno studio su 82 pazienti con PTSD rileva delle anomalie strutturali nel verme del cervelletto e nell'emisfero cerebellare sinistro.

Milad et al. (2009) hanno osservato un aumento dell'attività cerebellare durante il richiamo della risposta di estinzione in un gruppo di pazienti con PTSD confrontati con un gruppo di controllo ed in un precedente studio (Milad et al 2007) durante il richiamo della risposta di estinzione in un gruppo di soggetti sani. Anderson et al (2002) rileva un tempo di rilassamento T2 nel verme del cervelletto anormale nei soggetti che presentano PTSD. Xing et al (2011) hanno riscontrato sui ratti che uno stress ripetuto è in grado di fosforilare i recettori cannabinoidi CB1 nel cervelletto, soprattutto nel sesso femminile, e concludono sostenendo che questo cambiamento plastico dei recettori del cervelletto potrebbe condurre ad un'aumentata suscettibilità nei confronti dell'ansietà collegata allo stress incluso il PTSD.

Questi dati conducono all'evidenza del coinvolgimento cerebellare nel condizionamento alla paura così come nel PTSD, ma nessuno studio fino ad ora aveva tentato di influire su questi meccanismi attraverso la tDCS del verme cerebellare, considerato il cervelletto limbico a causa delle sue connessioni ben documentate con le aree limbiche (Stoodley, Schmahmann 2009).

Confrontando l'effect size dei nostri risultati con la terapia EMDR del trauma che si avvale di movimenti oculari bilaterali e ritmici (Shapiro 2002) e con la terapia cognitiva focalizzata sul trauma, abbiamo riscontrato un'efficacia maggiore della terapia sperimentale con tDCS rispetto alle altre due.

A livello qualitativo, invece, la percezione di allontanamento della memoria traumatica che si osserva nell'EMDR (Shapiro 2002) è del tutto simile al feed-back che ci hanno dati i soggetti sperimentali.

Semplificando, la terapia cognitivo comportamentale agisce sul disturbo post traumatico da stress attraverso un'esposizione prolungata ai reminder del trauma con l'obiettivo di attivare la risposta di estinzione ed inibire la risposta di evitamento. La terapia EMDR, invece, prevede anch'essa l'esposizione alla memoria traumatica, ma nello stesso tempo richiede al soggetto il compito attivo di eseguire un compito di inseguimento oculare. Questa seconda terapia sembra più rapida (Van Etten e Taylor 1998) e molto si è speculato sull'effetto dei movimenti oculari arrivando alla fine a due ipotesi principali: la teoria della tassazione della working memory (Guntner, Bodner 2008, 2009) e la teoria dell'effetto di de-arousal di questi movimenti (Elofsson et al. 2008; Söndergaard & Elofsson, 2008). La prima teoria sostiene che il compito di dual task che richiede la terapia EMDR andrebbe a deteriorare la qualità del ricordo traumatico attraverso un appesantimento della working memory, che è considerato incompatibile con il mantenimento di una traccia mnestica vivida. La seconda teoria invece sostiene che sia l'effetto di de-arousal dei movimenti oculari, effettuato durante la rievocazione della memoria traumatica, a costituire l'elemento attivo della terapia EMDR. Questa procedura causerebbe l'apprendimento di una nuova

associazione tra una condizione di maggior controllo emotivo, probabilmente in grado di indurre anche una sensazione di tranquillità, e la rievocazione del trauma.

Il nostro studio, che non ha previsto alcun compito di working memory poiché chiedeva ai soggetti di focalizzarsi sulle memorie traumatiche senza eseguire contemporaneamente alcun altro compito, sembrerebbe portare maggiormente verso la seconda ipotesi, ovvero l'instaurarsi di un nuovo apprendimento attraverso l'associazione tra uno stato fisiologico di dearousal (come riscontrato nel primo esperimento) o comunque nuovo e la rievocazione traumatica. Gli studi a favore del fatto che il verme del cervelletto agisca da controllore emotivo (Cohen 2000, Schutter 2006, 2009, Schmachmann et al. 2007, Zhu 2006, Beauregard et al. 1998; Gundel et al. 2003, Singer et al. 2004, Demirtas 2011) sono molti e sembrerebbero dare peso a questa ipotesi. Tuttavia non è del tutto da escludere che la tDCS abbia interagito anche con la working memory in quanto alcuni studi hanno messo in relazione la memoria di lavoro verbale all'attività cerebellare (Desmond et al 1997, Stoodley 2010, Ferrucci 2008).

I movimenti oculari di inseguimento sono un'azione che richiede l'intervento principalmente delle aree dorsali della corteccia visiva e del verme cerebellare (Leigh e Zee 2006, Tanab et al. 2002, Kandel et al. 2014). Se quindi i movimenti oculari di inseguimento che si utilizzano nell'EMDR richiedono l'intervento del cervelletto e la stimolazione del cervelletto porta ad una riduzione dei sintomi del PTSD simile all'EMDR è possibile che l'effetto dell'EMDR sia mediato dal coinvolgimento cerebellare.

I nostri risultati da un lato danno forza alle ipotesi di coinvolgimento cerebellare nel mantenimento del trauma e del frame di riferimento pavloviano per la comprensione del PTSD, dall'altro aprono la strada a nuove speculazioni circa la terapia del PTSD.

Una limitazione ai nostri risultati riguarda la limitata numerosità del campione che non ci permette ancora di generalizzare i risultati alla popolazione generale. E' però particolarmente interessante che, anche con pochi soggetti sperimentali, si sia riscontrato un pattern piuttosto uniforme tra i soggetti, oltre ad un risultato statisticamente significativo.

Se confrontato alle altre terapie del trauma il nostro protocollo mostra un effect size superiore ed appare quindi più efficace, questo effetto potrebbe essere causato dal fatto che stimolando in modo diretto un'area che è stato ipotizzato che sia coinvolta primariamente nel processo terapeutico, siamo in grado di ottenere "fisiologicamente" un effetto maggiormente rilevante e, sperabilmente, duraturo.

Inoltre possiamo ipotizzare che la nostra procedura, richiedendo minori risorse attentive volontarie, potrebbe essere utilizzata con quelle popolazioni che presentano scarsi livelli di controllo cognitivo, per cui un compito dual task potrebbe risultare eccessivamente complesso, riducendo l'impatto della terapia EMDR sul trauma.

D'altro canto, la necessità di utilizzare dispositivi di stimolazione (tDCS) e le controindicazioni note alla stimolazione, potrebbero rendere questa procedura meno facilmente fruibile rispetto alla procedura EMDR classica che prevede unicamente dei movimenti di inseguimento oculare.

Un ultimo limite del presente studio che vale la pena menzionare è il fatto di non essere stato condotto in doppio cieco, visto che l'unico terapeuta che ha preso parte allo studio era a conoscenza delle condizioni sperimentali, mentre i soggetti non lo erano. Anche in questo caso, per ovviare a questa limitazione, saranno necessari ulteriori studi in doppio cieco.

6. Conclusioni generali

Negli esperimenti qui presentati abbiamo voluto comprendere da un lato l'effetto generico della tDCS cerebellare su soggetti sani in un compito di rievocazione libera di ricordi positivi e negativi, dall'altro abbiamo ipotizzato un coinvolgimento cerebellare nel mantenimento del trauma e abbiamo testato l'ipotesi che una modulazione della sua eccitabilità fosse in grado di facilitare l'elaborazione adattativa dei ricordi traumatici.

Pavlov (1926) considerava il trauma una reazione difensiva innata a minacce ambientali, che presentava alterazioni fisiologiche che perduravano nel tempo dopo il trauma. Questa reazione può essere concettualizzata come un condizionamento aversativo non solo agli stimoli concreti che sono associabili alla situazione traumatica, ma anche a stimoli astratti come i ricordi. L'entrare in contatto con questi stimoli porta la persona a percepire emozioni intense e negative come se rivivesse l'evento traumatico e contemporaneamente all'avversione a queste emozioni spiacevoli. Con lo scorrere del tempo diviene così iperattenta ad ogni stimolo che possa elicitare la risposta emotiva intensa per poterlo evitare il prima possibile ed evitare di conseguenza il malessere. E questo può essere considerato alla stregua di un nuovo apprendimento, che Dyck (1993) definisce come condizionamento operante ad evitare il dolore. Sarebbe proprio quest'aspetto ad inibire una rielaborazione adattiva della memoria traumatica, il condizionamento operante ad evitare il dolore costituirebbe un blocco all'estinzione del condizionamento pavloviano del trauma in sé. In altre parole il nostro sistema porterebbe naturalmente verso l'estinzione della risposta condizionata non utile, a patto che si sia disposti ed in grado di tollerare il malessere connesso con l'evento traumatico. McFarlane (1996) suggerisce che l'abilità di tollerare la sofferenza collegata con l'evento traumatico è un elemento in grado di facilitare l'adattamento a lungo termine nel PTSD. In questo senso sembrano portare anche quegli studi che hanno indagato le strategie di coping connesse con eventi traumatici (Clohessy et al. 1999, Reynolds & Brewin 1998) trovando una correlazione positiva tra persistenza dei sintomi traumatici e strategie di coping "evitanti" come l'interpretazione negativa delle memorie intrusive e risposte mal adattative a queste memorie (ruminazione, soppressione e dissociazione). In altre parole nel PTSD sembrerebbe instaurarsi una iper-sensibilizzazione al dolore (avversione al dolore) che implicherebbe un'anomalia nel circuito ricompensa-avversione (Borsook et al. 2007). Se ampliamo il nostro focus dal dolore emotivo al dolore fisico, è interessante considerare che in studi effettuati sui veterani si riscontra molto frequentemente un'associazione tra sindromi di dolore cronico e PTSD (Salomons et al. 2004, Otis et al. 2003). Quest'associazione è stata spiegata attraverso l'instaurarsi di comportamenti di paura ed avversione generalizzata, sensibilizzazione ansiosa e tendenza alla catastrofizzazione rispetto a stimoli (fisici ed emotivi) percepiti come incontrollabili.

Nel nostro studio la tDCS cerebellare sembrerebbe in grado di modulare questo atteggiamento di avversione generalizzata, di creare delle condizioni favorevoli (attraverso un'azione neurofisiologica) in grado di favorire l'elaborazione funzionale delle memorie traumatiche. Quest'ipotesi è avvalorata anche dal fatto che nel nostro primo esperimento si evidenzia un effetto di aumento dell'attività del sistema nervoso parasimpatico in seguito alla tDCS cerebellare.

Dal punto di vista epidemiologico, è interessante osservare che, in studi su ampi campioni di soggetti traumatizzati, si è rilevato la maggior parte delle persone è in grado di elaborare adattivamente un evento traumatico, ma circa un 17% della popolazione (Galatzer-Levy et al. 2013) continua a manifestare sintomi post traumatici. Gli studi sulla vulnerabilità al PTSD mettono in luce che esperienze precoci sfavorevoli di vita sarebbero in grado di diventare fattori di rischio importanti per il successivo sviluppo di un disturbo post traumatico (Scarpa et al. 2006, Fraley 2006, Twaite, Rodriguez-Srednicki 2004, Ahmed 2007). Si potrebbe ipotizzare che il sistema sia già al limite della capacità di sopportare eventi avversi prima dell'ultimo evento traumatico che non farebbe nient'altro che mettere in crisi il sistema in modo persistente essendo ridotte le capacità di coping adattivo rispetto all'evento traumatico. Per spiegare questo dato molti ricercatori hanno fatto riferimento al concetto di attaccamento mettendolo in relazione con il presentarsi di sintomi post traumatici. L'attaccamento, introdotto da Bowlby nel 1960, è considerato (Waters 2005) il modo in cui gli esseri umani rispondono all'interno di un relazione quando vengono separati da altri che amano o percepiscono delle minacce. È un sistema dinamico di atteggiamenti e comportamenti che emergono in situazioni potenzialmente rischiose, le cui radici possono essere rintracciate nelle relazioni primarie che si instaurano fra bambino e adulto. Il legame tra attaccamento e vulnerabilità al PTSD è stato ben documentato (Stovall-McClough, Cloitre 2006, Fraley 2006, Liotti 2004, Twaite, Rodriguez-Srednicki 2004, O'Connor, Elklit 2008) e recentemente è stata proposta una spiegazione per questo legame. Benoit et al. (2010) hanno effettuato uno studio che ha coinvolto 100 partecipanti ed hanno riscontrato che la probabile variabile "legante" è la capacità (incapacità) di regolare le emozioni che si apprende durante l'attaccamento.

Se riprendiamo il concetto di dolore cronico come sensibilizzazione generale del sistema verso l'esperienza di uno stimolo doloroso e l'atteggiamento evitante nei confronti di qualsiasi tipo di dolore, riscontriamo che tra i fattori di vulnerabilità al PTSD c'è proprio un legame di attaccamento evitante od insicuro (Ciechanowski et al. 2003, Mikail et al. 2008, Meredith et al 1994). Lo studio di Bauer (2010), replicato numerose volte (Carrion et al 2013, De Bellis et al 2006, Sui et al. 2010), che è andato ad analizzare le caratteristiche strutturali del cervello di adulti che hanno sperimentato precoci esperienze di vita sfavorevoli, incompatibili nella maggior parte dei casi con l'instaurarsi di una risposta di attaccamento sicuro, ha evidenziato la presenza di anomalie strutturali a carico del verme del cervelletto. Questa struttura è, infatti, molto sensibile a cambiamenti plastici durante lo sviluppo, cambiamenti che sono sia

esperienza-dipendenti (Giedd et al. 2007) che ambiente-dipendenti come l'abuso di alcol da parte della madre durante la gravidanza (Sowell et al. 1996). Baldacara in uno studio su un campione di 82 soggetti, ha messo in luce che il volume del verme del cervelletto è negativamente correlato con esperienze di vita traumatiche precoci (Baldacara 2011) e con lo sviluppo di PTSD.

A partire da queste evidenze è possibile ipotizzare un legame tra sviluppo del verme del cervelletto, attaccamento e vulnerabilità al PTSD e di conseguenza avvalorare la nostra ipotesi di partenza sul coinvolgimento cerebellare nel mantenimento e nell'estinzione del disturbo post traumatico da stress. Quest'associazione sarebbe molto interessante da verificare in esperimenti futuri.

Il verme del cervelletto nel soggetto normale, infatti, (non affetto da autismo o schizofrenia, patologie per cui si ipotizza uno sviluppo cerebellare atipico su base genetica (Ichmia et al. 2001, Ito 2008)) potrebbe svilupparsi in modo anomalo sulla base di esperienze di attaccamento inadeguate e potrebbe creare uno stile di coping disfunzionale, volto all'iperevitamento del dolore. È, infatti, possibile supporre che la minore densità strutturale semplifichi la modalità di elaborazione dell'informazione di quest'area, diminuendo la sua capacità di costituire un fine regolatore emotivo e al contrario favorisca risposte stereotipate in grado di garantire, però, la sopravvivenza. Sulla scia di quest'ipotesi possiamo trovare un senso evolutivo di questo comportamento nella specie umana; infatti, il bambino sottoposto ad un ambiente non protettivo deve sviluppare un'abilità di reagire all'ambiente in modo funzionale a garantire la sua sopravvivenza. Tuttavia, siccome lo sviluppo cerebrale non è completo e le funzioni frontali si stanno ancora formando (Giedd et al. 1999), deve attivare un comportamento maggiormente riflesso per proteggersi. Sarebbero quindi aree più sotto-corticali a venire coinvolte a questo scopo. Il verme del cervelletto, quindi, agirebbe al fine di controllare il comportamento in modo univoco: attraverso un iper-controllo dell'ambiente e dell'organismo. Sarebbero quindi inibite le risposte di rilassamento perché non utili alla sopravvivenza. In questo senso sembra portare anche la teoria polivagale di Porges (2003) che ipotizza una regolazione vagale, dipendente dal contesto sociale e quindi anche dall'attaccamento.

Quindi si potrebbe sostenere che il verme del cervelletto, implicato anche tra i fattori di vulnerabilità al PTSD, si svilupperebbe sulla base di esperienze precoci in grado di determinare la sua complessità di risposta e quindi la competenza di controllo emotivo fine. In linea con questa ipotesi, Xing et al (2011) hanno riscontrato, nel ratto, che uno stress ripetuto è in grado di fosforilare i recettori cannabinoidi CB1 nel cervelletto e questo cambiamento plastico dei recettori del cervelletto potrebbe condurre ad un'aumentata suscettibilità nei confronti dell'ansietà collegata allo stress, incluso il PTSD.

Se consideriamo che nel PTSD è presente una ridotta capacità di controllo emotivo (Benoit et al. 2011) dobbiamo considerare che le strategie di controllo emotivo che possono essere messe in atto sono numerose: esse vanno dalla dissociazione al momento del trauma al forte evitamento durante la fase acuta

(Carlson & Rosser-Hogan 1991, Marmar et al. 1994); dalle strategie di coping focalizzate sulle emozioni (Solomon, Mikulincer, & Arad 1991), all'utilizzo di sostanze (Pfefferbaum & Doughty 2001, Vlahov et al. 2004), dall'espressione delle emozioni e all'abilità della persona di richiamare il suo network sociale (Lutgendorf & Antoni 1999, Solomon et al. 1991) e all'interpretazione delle reazioni emotive dell'evento e delle sue conseguenze (Bryant & Panasetis 2001, Ehlers & Clark 2000). Sono strategie complesse che spesso evolvono una nell'altra durante la fase di elaborazione adattativa delle memorie traumatiche, per esempio si passa dal forte evitamento durante la fase acuta al richiamo del network sociale durante le settimane successive.

In altre parole per superare un trauma è necessario un processo complesso che ridefinisce via via la valenza degli stimoli trauma relati e di conseguenza la risposta comportamentale ed emotiva adeguata. Ciò a cui tipicamente si assiste, invece, quando è presente un PTSD, è l'utilizzo stereotipato di una strategia di evitamento e iperattivazione (ridotta capacità di controllo emotivo). Se riconduciamo questo dato allo stile di attaccamento possiamo notare come un attaccamento insicuro frutto di esperienze di vita sfavorevoli porti ad una minor densità volumetrica del verme del cervelletto e quindi all'instaurarsi, forse, di una risposta tutto o nulla agli stimoli collegati al trauma, come se questa fosse l'unica strategia emotiva possibile. Al contrario un attaccamento sicuro ed una dimensione strutturale del verme normale potrebbe aprire il campo ad una maggior flessibilità di risposta e quindi a strategie di coping maggiormente funzionali.

Gli esperimenti di TMS (Schutter 2006, 2009, Demirtas 2010, 2011) hanno, in effetti, messo in luce che la modulazione dell'attività di quest'area porta a cambiamenti nella elaborazione delle emozioni in soggetti normali ed in pazienti psichiatrici. Anche i nostri esperimenti sembrano condurre in questa direzione in quanto la stimolazione tDCS del cervelletto è risultata in grado di favorire strategie di coping emotivo adattive nel superare il PTSD. Sembra quindi che una modulazione dell'attività del verme cerebellare sia in grado di interferire con l'elaborazione automatica degli stimoli e delle relative risposte aprendo il sistema ad un'evoluzione (elaborazione adattativa delle memorie traumatiche). Questo effetto non si è riscontrato nel gruppo placebo quindi è ipotizzabile che non sia legato alla procedura sperimentale in sé, ma ad un'interazione tra la tDCS e la procedura.

A favore del fatto che il cervelletto intervenga precocemente nell'elaborazione di uno stimolo avversativo uno studio di Teshe et al. (2007) evidenzia attraverso la MEG (magnetoencefalografia) che quest'area interviene tra i 90 e i 120 ms dopo la presentazione dello stimolo, attivazione consistente con l'elaborazione precoce dello stimolo condizionato. Successivamente, è presente una seconda attivazione, più rapida se lo stimolo è lo stimolo condizionato (150-250 ms) e più lenta se invece è neutro (350-450 ms). Questa attivazione sembrerebbe precedere quella dell'amigdala che in un precedente studio era stata stimata tra i 270 e i 306 ms (Teshe 2007) dopo la presentazione dello stimolo.

Per Masao Ito (2008) il cervelletto è responsabile della parte implicita dei processi di pensiero laddove la parte esplicita è a carico della corteccia cerebrale. Questi processi tendono a presentarsi in modo automatico, ma sono modificabili in base ai segnali di errore provenienti dalle fibre rampicanti che come abbiamo visto nel paragrafo introduttivo sul cervelletto sono in grado di cambiare la responsività sinaptica dei neuroni anche attraverso azioni a lungo termine (Long Term Depression).

Sulla base di questi studi è ipotizzabile con un buon margine di probabilità che il cervelletto associ lo stimolo trauma relato alla risposta di avversione e quindi di evitamento della sofferenza. In questo modo se da un lato previene la sofferenza dall'altro inibisce strategie adattive di elaborazione del vissuto traumatico e questo attraverso una strategia del tutto implicita.

Spostando ora l'attenzione sui meccanismi di apprendimento cerebellare possiamo considerare il frame del condizionamento alla paura come possibile spiegazione dello sviluppo anomalo del verme del cervelletto. Il cervelletto è infatti una struttura molto ben studiata per quanto riguarda i meccanismi di condizionamento pavloviano ed operante (Bauer 2011, McIntosh 1994, Wolpaw 2006), inoltre recentemente Moulton (2011) ha messo in luce come il cervelletto partecipi in prima persona agli atteggiamenti di avversione generalizzata. Secondo Ramnani (2006), infatti, il cervelletto automatizza processi cognitivi che riguardano altre regioni.

Gli studi sul condizionamento alla paura, un'avvalorata spiegazione per il PTSD (Davis et al. 2013), hanno dimostrato che la zona mediale ed in particolare il verme del cervelletto sono coinvolti in questo processo (Ghelarducci e Sebastiani 1997, Sacchetti et al 2004, 2005, Kim and Jung 2006, Milad 2009).

Le interconnessioni funzionali del verme con l'ipotalamo, l'amigdala e l'ippocampo suggeriscono un ruolo complesso del cervelletto come parte di un network integrato che regola il comportamento emozionale (Sacchetti, 2005). Grazie alle sue estese connessioni (spina dorsale, tronco dell'encefalo, ipotalamo, amigdala, ippocampo, aree associative), infatti, il cervelletto partecipa all'associazione di stimoli sensoriali, deriva il loro significato emozionale e dà una risposta motoria o emotiva (Timman et al 2010).

L'osservazione dei movimenti oculari è uno strumento che aiuta a rendere conto dell'integrità neurologica del cervelletto poiché esso partecipa alla fissazione dello sguardo, all'allineamento binoculare, all'accuratezza delle saccadi, alla generazione ed al mantenimento di movimenti di inseguimento lento ed al riflesso vestibolo oculare (Leigh e Zee 2006). I movimenti oculari sono stati indagati anche nei disturbi psicopatologici e si è osservato che le saccadi in soggetti molto ansiosi sono un'azione riflessa più che una scelta volontaria. Wieser et al. (2009) in un compito in cui veniva chiesto ai soggetti di controllare la saccade indotta da uno stimolo saliente e di effettuare una saccade nella direzione opposta (compito di anti saccade) ha evidenziato una difficoltà costante da parte dei soggetti ansiosi di eseguire questo compito essendo in loro più forte il riflesso di orientamento rispetto all'inibizione dello stesso. La difficoltà nei

disturbi dell'umore sembrerebbe riguardare il fatto di direzionare in modo volontario l'attenzione lontano da ruminazioni depressive e ricerca ansiosa di minacce (Ainsworth & Garner 2013). Sereno et al. (1995) evidenzia che in soggetti con disturbi affettivi è presente una difficoltà nei compiti di inseguimento. Anche nei pazienti schizofrenici si sono notate alcune difficoltà nel controllo volontario dello sguardo (Sereno et al. 1995, Beedie et al. 2012, McDowell et al. 2002) che riguardavano sia compiti di antisaccadi che di inseguimento.

A livello di neuroimaging si è visto che l'esecuzione di antisaccadi coinvolge principalmente aree frontali, di prosaccadi (saccadi automatiche) il cervelletto (Ettinger et al 2005). A partire da questi dati sembrerebbe che nei compiti di antisaccadi l'azione riflessa del cervelletto (prosaccade) debba poter essere inibibile perché le aree frontali possano eseguire un'azione saccadica volontaria. In una prospettiva bottom-up il cervelletto, attraverso una rapida elaborazione preliminare inconscia, potrebbe stabilire se sia sufficientemente "prudente" non elaborare uno stimolo saliente potenzialmente minaccioso e quindi permettere un'inibizione volontaria della fissazione foveale dello stimolo interveniente. In questo senso sembrano portare gli studi di Teshe (2007) sull'elaborazione preliminare dello stimolo a livello cerebellare e gli studi di Ito (2008) sul controllo implicito dei processi di pensiero. In altre parole, le aree frontali interverrebbero solo quando le condizioni di sicurezza dell'individuo sono state garantite e nel paziente con PTSD le condizioni a livello implicito vengono percepite come frequentemente minacciose.

Nei disturbi ansiosi, infatti, si assiste a quello che viene chiamato ipervigilanza verso stimoli di minaccia, e questo atteggiamento è del tutto implicito e non del tutto modificabile volontariamente (Bar-Haim et al. 2007).

La terapia EMDR del trauma utilizza un protocollo che prevede dei movimenti oculari di inseguimento mentre viene rievocata la memoria traumatica (Shapiro 2002). I movimenti degli occhi sono volontari e tipicamente si assiste ad un miglioramento dell'accuratezza dell'inseguimento mano mano che i sintomi post traumatici diminuiscono (Kapoula et al. 2010). Da queste evidenze sembrerebbe che il meccanismo d'azione dell'EMDR si collochi a cavallo tra volontario ed automatico, ovvero sia in grado di generare una rottura dello schema di orientamento visivo automatico del PTSD attraverso un compito di inseguimento visivo volontario, a cavallo tra azione riflessa automatica di ricerca delle minacce e apprendimento di un'azione volontaria ritmica e in un certo senso rassicurante.

I movimenti oculari bilaterali, inoltre, sembrano essere molto efficaci nel generare una risposta di rilassamento fisiologico attraverso un'azione sul parasimpatico (Barrowcliff et al. 2003,2004, Sack et al. 2007, 2008, Elofsson et al. 2008, Söndergaard & Elofsson, 2008).

Questi movimenti oculari, eseguiti contemporaneamente alla focalizzazione dell'attenzione sulla memoria traumatica, potrebbero costituire un mix efficace in grado di creare l'apprendimento di una nuova risposta

alla rievocazione del trauma e la regolazione delle emozioni apprese dal condizionamento pavloviano attraverso l'evocazione di una reazione di rilassamento. Entrambe questi processi prevedono un coinvolgimento attivo del cervelletto non solo nell'estinzione della risposta di paura e nell'esecuzione dei movimenti oculari, ma anche nella regolazione delle emozioni collegate al trauma.

Il nostro studio, che ha utilizzato una versione modificata del protocollo EMDR, ha dimostrato un effect size della tDCS sul cervelletto superiore alla terapia attraverso i movimenti oculari sia nel breve termine che nel follow-up. Inoltre, a livello qualitativo, i due metodi ottengono un effetto simile sul vissuto soggettivo rispetto alle memorie traumatiche: i soggetti, infatti, in entrambi i casi, riportano la percezione di un distanziamento emotivo dall'evento traumatico.

La tDCS risulta, quindi, più efficace rispetto all'utilizzo dei movimenti oculari nella terapia EMDR e questo potrebbe essere attribuito al fatto che abbiamo modulato in modo diretto l'attività elettrica di un sito cruciale nel mantenimento del trauma che noi ipotizziamo essere il cervelletto.

Il nostro primo studio ci ha permesso di evidenziare quali possono essere gli effetti generali della tDCS cerebellare sulla modulazione dell'arousal mettendo in luce un effetto significativo di questa manipolazione sulla diminuzione dell'arousal fisiologico.

Il nostro secondo studio, invece, introducendo la variabile trauma, ci ha permesso di valutare l'interazione tra questa variabile e la stimolazione tDCS ed ha evidenziato come l'evocazione di memorie traumatiche contemporaneamente alla manipolazione sperimentale porti ad una diminuzione della sintomatologia post traumatica duratura.

Questo studio apre le porte a nuove speculazioni teoriche sui meccanismi di mantenimento del trauma e riattualizza il modello del PTSD di Dyck (1993), inoltre permette di ipotizzare nuove piste di comprensione del meccanismo di funzionamento della terapia EMDR partendo da un'ipotesi neurofunzionale. Ulteriori studi saranno necessari per comprendere il legame tra effetto dei movimenti oculari e meccanismi neurofisiologici del condizionamento alla paura.

Se, come ipotizzato, i movimenti oculari ritmici e bilaterali consentono nuovi apprendimenti associativi, modulando l'attività del verme cerebellare, allora il vecchio e ormai desueto pendolo ipnotico potrebbe avere una motivazione razionale ad essere utilizzato per favorire apprendimenti impliciti.

Inoltre i nostri risultati aprono la strada alla messa a punto di un protocollo per una terapia del PTSD attraverso tDCS cerebellare, anche in questo caso ulteriori studi saranno necessari a definire le condizioni di applicazione e la fruibilità di questa metodica rispetto alle metodiche già conosciute.

Tuttavia sono presenti alcune limitazioni nel nostro studio: innanzitutto la limitata numerosità campionaria non permette ancora una generalizzazione dei risultati, inoltre, la terapia nel secondo studio è stata effettuata da un solo psicoterapeuta non cieco alle condizioni sperimentali. Per ovviare al primo punto sarà necessario estendere questa sperimentazione ad un numero maggiore di soggetti. Per ovviare al secondo punto saranno necessari nuovi studi in doppio cieco.

Inoltre è utile ricordare che sono riportati effetti collaterali all'applicazione della tDCS che potrebbero potenzialmente limitarne l'utilizzo, specialmente in pazienti emotivamente ipersensibili. Gli studi sistematici sulla tDCS sono relativamente recenti, hanno circa 16 anni (Brunoni et al. 2011) e di conseguenza anche la valutazione degli effetti collaterali di questa metodica, almeno di quelli a breve termine, è piuttosto conosciuta. La maggior parte degli studi sulla sicurezza di questo metodo considera gli effetti di una singola sessione di stimolazione e solo in metà degli studi sulla tDCS (Brunoni et al. 2011) vengono riportati gli effetti collaterali. Dagli studi analizzati, gli effetti collaterali riscontrati riguardano in ordine di importanza: sensazioni di pizzicore dove vengono posizionati gli elettrodi, sensazioni di formicolio, emicrania, sensazioni di bruciore e malessere generale.

Infine, sarebbero auspicabili ulteriori studi attraverso la magnetoencefalografia per rendere conto, sulla scia dello studio di Teshe (2007), delle dinamiche temporali di attivazione cerebellare nel PTSD durante la rievocazione del trauma ed in seguito alla cura effettuata attraverso la tDCS o l'EMDR. Questi studi, uniti a indagini di connettività funzionale, sarebbero estremamente utili per dare un supporto anatomico e funzionale agli effetti di questa metodica.

L'originalità di questo studio non è solo riferibile al fatto che attraverso la tDCS sia stato ulteriormente avvalorato il dato sul coinvolgimento cerebellare nella codifica delle esperienze traumatiche, ma anche all'evidenza che la modulazione dell'attività del verme del cervelletto è in grado di creare quella preziosa ristrutturazione delle memorie traumatiche che rappresenta il fine degli approcci terapeutici più recenti al PTSD. Inoltre il protocollo di trattamento attraverso la tDCS che abbiamo messo a punto si è dimostrato in modo preliminare altrettanto, se non più efficace delle terapia EMDR da cui ha tratto origine.

Bibliografia

- Aas, J. P., & Brodal, P. (1988). Demonstration of topographically organized projections from the hypothalamus to the pontine nuclei. An experimental study in the cat. *J. Comp. Neurol.* 268: 313-328.
- Ahmed, a. S. (2007). Post-traumatic stress disorder, resilience and vulnerability. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13(5), 369–375.
- Ainsworth, B., & Garner, M. (2013). Attention control in mood and anxiety disorders: evidence from the antisaccade task. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(3), 274-280.
- Alalade E, Denny K, Potter G, Steffens D, Wang L (2011) Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression. *PLoS One* 6(5):e20035, Epub May 26
- Allen GI, Tsukahara N. (1974) Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev.* ;54:957–1006
- Allen, G. & Courchesne , E. (2003) Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am. J. Psychiatry* 160, 262–273.
- Allen, N. B., Blashki. G., Chambers, R., Ciechomski, L., Gullone, E. Hased, C. et al. (2006). Mindfulness-based psychotherapies: A review of conceptual foundations, empirical evidence and practical considerations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 285-294.
- Amaral, D., Price, J. L., Pitkanen, A et al. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. The amygdala: neurobiological aspects of emotion. In: J. P. Aggleton (ed) *Memory and mental dysfunction*. New York: Wiley Liss.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2004). *Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder*. Arlington,VA: Author.
- Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1), 231-244.
- Andrade J, Kavanagh D, Baddeley A. (1997). Eye-movements and visual imagery: a working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol*, 36:209-23.

- Andreasen, N. C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizoencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- Argyropoulos GP, Muggleton N. (2012) Effects of posterolateral cerebellar TMS on processing semantic associations. *Cerebellum*. 12 (1):83-96
- Arnold, M. B. (1960). *Feeling and emotions*, The Loyola Symposium. New York: Academic Press.
- Aron, A., Robbins, T., & Poldrack, R. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 170-177.
- Artola, A., Brocher, S., & Singer, W. (1990). Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat virtual cortex. *Nature*, 347, 69-72.
- Asahina, M., Suzuki, A., Mori, M., Kanesaka, T., Hattori, T., (2003). Emotional sweating response in a patient with bilateral amygdala damage. *Int. J. Psychophysiol.* 47, 87-93
- Ashcroft, K. R., Guimaraes, F. S., Wang, M. & Deakin, J. F. (1991). Evaluation of a psychophysiological model of classical fear conditioning in anxious patients. *Psychopharmacology*, 104, 215-219.
- Atherton, M., Zhung, J., Bart, W. M., Hu, X. & He, S. (2003) A functional MRI study of high-level cognition. I. The game of chess. *Cogn. Brain Res.* 16, 26-31.
- Attwell, P.J.E., Cooke, S., and Yeo, C.H. (2002). *Neuron* 34, 1011-1020
- Babb TL, Mitchell AG Jr, Crandall PH (1974) Fastigiobulbar and dentatothalamic influences on hippocampal cobalt epilepsy in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36(2): 141-154
- Baer, R. A. (2003). Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10, 125-143.
- Baker, S. C. *et al.* (1996) Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34, 515-526
- Baldaçara, L., Jackowski, A. P., Schoedl, A., Pupo, M., Andreoli, S. B., Mello, M. F., Bressan, R. a. (2011). Reduced cerebellar left hemisphere and vermal volume in adults with PTSD from a community sample. *Journal of Psychiatric Research*, 45(12), 1627-33.
- Bandura A. (1997). *Self-efficacy: the exercise of control*. NY: W.H. Freeman.
- Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 303-312.

- Bao, S., Chen, L., Kim, J.J., and Thompson, R.F. (2002). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 1592–1597
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Van Ijzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, 133(1), 1.
- Barrowcliff AL, Gray NS, Freeman TC, MacCulloch MJ. (2004). Eye-movements reduce the vividness, emotional valence and electrodermal arousal associated with negative autobiographical memories. *J Forens Psychiatry Psychol*, 15: 323-345.
- Barrowcliff AL, Gray NS, MacCulloch S, Freeman TC, MacCulloch MJ. (2003). Horizontal rhythmical eye movements consistently diminish the arousal provoked by auditory stimuli. *Br J Clin Psychol*, 42:289-302.
- Barsalou, L. (2008). Grounded cognition. *Annual Review of Psychology*, 59, 617-645.
- Bauer, D. J., Kerr, A. L., & Swain, R. A. (2011). Cerebellar dentate nuclei lesions reduce motivation in appetitive operant conditioning and open field exploration. *Neurobiology of learning and memory*, 95(2), 166-175.
- Bauer, P. M., Hanson, J. L., Pierson, R. K., Davidson, R. J., & Pollak, D. (2010). Cerebellar Volume and Cognitive Functioning in Children Who Experienced Early Deprivation, 66(12), 1100–1106.
- Baumeister, R. F., Bratslavsky, E., Finkenauer, C. & Vohs, K. D. (2001). Bad is stronger than good. *Rev. Gen. Psychol.*, 5, 323-370.
- Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E (1998) The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9(14):3253–3258
- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex, *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., Lee, G.P., (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci.* 19, 5473–5481.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. et al. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269, 215-225.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. NY: Guilford Press

- Beedie, S. A., Benson, P. J., Giegling, I., Rujescu, D., & St. Clair, D. M. (2012). Smooth pursuit and visual scanpaths: Independence of two candidate oculomotor risk markers for schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(3), 200-210.
- Beer, J. S., John, O. P., Scabini, D., Knight, R. T. (2006). Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, (6), 871-879.
- Benoit, M., Bouthillier, D., Moss, E., Rousseau, C., & Brunet, A. (2010). Emotion regulation strategies as mediators of the association between level of attachment security and PTSD symptoms following trauma in adulthood. *Anxiety, Stress & Coping*, 23(1), 101-118.
- Bergmann, U. (2008). The Neurobiology of EMDR: Exploring the Thalamus and Neural Integration. *Journal of EMDR Practice and Research*, Volume 2, Number 4, 300-314.
- Berkman, E. T. & Lieberman, M. D. (2009). Using neuroscience to broaden emotion regulation: theoretical and methodological considerations. *Social and Personality Psychology Compass*, 3, 475-493.
- Bisson J, Andrew M. (2007). Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*, 18:CD003388.
- Blair, R. J. (2005). Applying a cognitive neuroscience perspective to the disorder of psychopathy. *Dev. Psychopatol*, 17, 865-891.
- Blair, R. J. R., & Cipollotti, L. (2000). Impaired social response reversal: a case of 'acquired sociopathy'. *Brain*, 123, 1122-1141.
- Blatt, G.J., Oblak, L.A., Schmahmann, J.D. (2013) Cerebellar connections with limbic circuits: Anatomy and functiona Implications. In *Handbook of cerebellum and cerebellar disorders*. Springer Science
- Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J. & Wilhelm, F. H. (2007) Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behav. Res. Ther.* 45, 2019–2033
- Block H, Celnik P. (2013) Stimulating the cerebellum affects visuomotor adaptation but not intermanual transfer of learning. *Cerebellum*
- Bonne, O., Gilboa, A., Louzoun, Y., Brandes, D., Yona, I., Lester, H., Shalev, A. Y. (2003). Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1077–1086.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., Li, W., Parrish, T. B., Gitelman, D. R., & Mesulam, M. M. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for

visual selective attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 46, 94-111.

Borsook, D., Becerra, L., Carlezon, W. A., Shaw, M., Renshaw, P., Elman, I., & Levine, J. (2007). Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: Implications for psychiatric disorders. *European journal of pain*, 11(1), 7-7.

Bowlby, J. (1960). Separation anxiety. *The International Journal of Psychoanalysis*.

Bremner, J. D. et al. (2005) Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual- abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 35, 791–806.

Bremner, J. D., Staib, L. H., Kaloupek, D., Southwick, S. M., Soufer, R., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry*, 45(7), 806-816.

Brodal P, Bjaalie JG, Aas JE (1991) Organization of cingulo-pontocerebellar connections in the cat. *Anat Embryol* 184(3):245–254

Brodal, A. (1981). *Neurological Anatomy in relation to clinical medicine*. New York, Oxford: Oxford University Press.

Brooks, V.B., & Thach, W.T. (1981). Cerebellar control of posture and movement. In *Handbook of physiology, Section 1. The nervous system*, ed. VB Brooks, Vol.2, Motor Control, Part II, pp. 877-946. Bethesda: Am. Physiol. Soc.

Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145.

Bryant, R.A. and Panasetis, P. (2001). Panic symptoms during trauma and acute stress disorder. *Behaviour Research & Therapy*, 39: 961–966.

Buchsbaum, B. R., Greer, S., Chang, W. L., & Berman, K. F. (2005). Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component process. *Human Brain Mapping*, 25, 35-45.

Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 49-57.

Bunge, S. (2004). How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 4, 564-579.

- Bunge, S., Dudukovic, N., Thomason, M., Vaidya, C., & Gabrieli, J. (2002). Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron*, 33, 301-311.
- Burklund, L. J., Craske, M. G., Taylor, S. E., & Lieberman, M. D. (2014). Altered emotion regulation capacity in social phobia as a function of comorbidity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Advance online publication.
- Cabeza, R. (2001). Functional neuroimaging of cognitive aging. In Cabeza, R. & Kingstone, A. (Eds.) *Handbook of functional neuroimaging of cognition*, 331-377. Cambridge, MA: MIT Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17, 85-100.
- Cahill SP, Carrigan MH, Frueh BC. (1999). Does EMDR work? And if so, why?: a critical review of controlled outcome and dismantling research. *J Anxiety Disord*, 13:5-33.
- Cannon, W. B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla and the major emotions. *American Journal of Physiology*, 33, 356-372.
- Carey, M. R., Lisberger, S. G., & Francisco, S. (2002). Embarrassed , but Not Depressed : Minireview Eye Opening Lessons for Cerebellar Learning. *Neuron*, 35, 223–226.
- Carlson, E.B. and Rosser-Hogan, R. (1991) Trauma experiences, posttraumatic stress, dissociation, and depression in Cambodian refugees. *American Journal of Psychiatry*, 148: 1548–1551.
- Carrion, V. G., Wong, S. S., & Kletter, H. (2013). Update on neuroimaging and cognitive functioning in maltreatment-related pediatric PTSD: Treatment implications. *Journal of Family Violence*, 28(1), 53-61.
- Cavallaro, R. Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S. M., Ubbiali, A., & Bellodi, L. (2003). Basal-Corticofrontal Circuits in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Controlled, Double Dissociation Study. *Biological Psychiatry*, 54, 437-443.
- Chib, V. S., Yun, K., Takahashi, H., & Shimojo, S. (2013). Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Translational Psychiatry*.
- Chikazoe, J. (2010). Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Current Opinion in Psychiatry*, 23, 267-272.
- Chiron, C., Jambaquè, I., Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., & Dulac, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain*, 120, 1057-1065.

Christman SD, Garvey KJ, Propper RE, Phaneuf KA. (2003). Bilateral eye movements enhance the retrieval of episodic memories. *Neuropsychology*, 17:221-9.

Ciechanowski, P., Sullivan, M., Jensen, M., Romano, J., & Summers, H. (2003). The relationship of attachment style to depression, catastrophizing and health care utilization in patients with chronic pain. *Pain*, 104(3), 627-637.

Clausi, S. (2010). Ruolo delle interazioni cerebello-corticali nella modulazione delle funzioni cognitive. Studio degli effetti di lesioni cerebellari nell'uomo mediante VBM e tDCS. Tesi di Dottorato in Psicobiologia e Psicofarmacologia, Scuola di Dottorato in Neuroscienze, Università di Roma "Sapienza".

Clohessy, S., & Ehlers, A. (1999). PTSD symptoms, response to intrusive memories and coping in ambulance service workers. *British Journal of Clinical Psychology*, 38(3), 251-265.

Cohen, H., Benjamin, J., Geva, a B., Matar, M. a, Kaplan, Z., & Kotler, M. (2000). Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Research*, 96, 1–13. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00195-5](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00195-5)

Cohen, J. R., Berkman, E. T., Lieberman, M. D. (2013). Intentional and incidental selfcontrol in ventrolateral prefrontal cortex, in: Struss, D. T., Knight, R. T. (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function*, Oxford University Press, New York, 417-440.

Cohen, M. A., Cavanagh, P., Chun, M. M., & Nakayama, K. (2012). The attentional requirements of consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, (8), 411-417.

Cooper, I. S., & Upton ARM (1985). Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by cronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatry*, 20, 809-811.

Cooper, S. (1978). *Cerebellar Stimulation in Man*, Raven Press, New York.

Courchesne, E., & Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learning & Memory*, 4(1), 1-35.

Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G. A., Hesselink, J. R., & Jernigan, T. L. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *The New England Journal of Medicine*, 318, 1349-1354. Doi: 10.1056/NEJM198805263182102.

Cozolino, L. J. (2002). *The Neuroscience of Psychotherapy: Building and Rebuilding the Human Brain*. New York: Norton.

- Cozolino, L. J. (2008). *Il Cervello Sociale: Neuroscienze delle Relazioni Umane*. Milano: Raffaello Cortina.
- Creutzfeld, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical de-currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5, 436-452.
- Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, Dolan RJ (2000 a): Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20:3033–3040.
- Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2000 b). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of physiology*, 523(1), 259-270.
- Critchley, H. D., Melmed, R. N., Featherstone, E., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2001). Brain activity during biofeedback relaxation. *Brain*, 124(5), 1003-1012.
- D'Angelo, E., & Casali, S. (2012). Seeking an unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition, *Front. Neural. Circ.*, 6, 116.
- D'Argembeau, A., & Ruby, P. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 935-944.
- Damasio, A. (1994). *Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain*. New York: Putnam.
- Darling, R. & Darrow, C. W. (1938). Determining activity of the autonomic nervous system from measurements of autonomic changes. *Journal of Psychology*, 7, 85-89.
- Davidson PR, Parker KC. (2001). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*, 69:305–316.
- Davidson, R. J. (1992). Emotion and affective style: Hemispheric substrates. *Psychological Science*, 3, 39-43.
- Davidson, R. J., & Fox, N. A., (1989). Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 127-131.
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs. sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs. anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105–135.
- Dawson, G., Frey, K, Panagiotides, H., Osterling, J., & Hessel, D. (1997). Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal brain activity: A replication and extension of previous findings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 179-186.

- Dayan, E. & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72, 443-454.
- De Bellis, M. D., & Kuchibhatla, M. (2006). Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 60(7), 697-703.
- De Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z., & van den Brink, W. (2009). Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gambler and smokers. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1027-1038.
- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Cromer, J. R., Safar, L., Ongur, D., Stone, W. S., Pascual-Leone, A. (2010). Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124, 91–100.
- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Pascual-Leone, A., and Schmahmann, J. D. (2011). Modulatory Effects of Theta Burst Stimulation on Cerebellar Nonsomatic Functions. *Cerebellum*, 10(3), 495–503.
- Derogatis, L. R., & Savitz, K. L. (1999). The SCL-90-R, Brief Symptom Inventory, and Matching Clinical Rating Scales. In Maruish, Mark E. (Ed), (1999). *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment* (2nd ed.). (pp. 679-724). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, xvi, 1507 pp
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D. E., Wagner, A. D., Ginier, B. L. & Glover, G. H. (1997) Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.* **17**, 9675–9685.
- Diamond, A. (2000) Close interrelation of motor development and cognitive development and the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Develop.* **71**, 44–56
- Dovidio, J. F., Kawakami, K., Johnson, B. & Howard, A. (1997). On the nature of prejudice: Automatic and Controlled Processes. *Journal of experimental social psychology*, 33, 510-540.
- Drory, V. E., & Korczyn, A. D. (1993). Sympathetic skin response Age effect. *Neurology*, 43(9), 1818-1818.
- Duffy, E. (1957). The psychological significance of the concept of “arousal” or “activation”. *Psychological Review*, 64, 265-275.
- Duffy, E. (1962). *Activation and Behavior*. New York: Wiley.
- Dworkin, M. (2010). *La relazione terapeutica nel trattamento EMDR*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Dyck, M. J. (1993). A proposal for a conditioning model of eye movement desensitization treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 24(3), 201–210.

- E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel, S. A. Siegelbaum, A. J. Hudspeth, (2014) PRINCIPI DI NEUROSCIENZE Quarta edizione italiana sulla quinta edizione inglese Casa Editrice Ambrosiana, Milano
- Ehlers, A. and Clark, D.M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research & Therapy*, 38: 319–345.
- Eisenberger, N. I. (2012). Broken hearts and broken bones: A neural perspective on the similarities between social and physical pain. *Current Directions in Psychological Science*, 21, 42-47.
- Elofsson UO, von Scheele B, Theorell T, Sondergaard HP. (2007). Physiological correlates of eye movement desensitization and re-processing. *J Anxiety Disord*, 22:622-634.
- Elzinga, B. M., & Bremner, J. D. (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders*, 70(1), 1–17.
- Engelhard IM, van den Hout MA, Janssen WC, van der Beek J. (2010). Eye movements reduce vividness and emotionality of "flashforwards". *Behav Res Ther*, 48:442-7.
- Etkin, A. & Wager, T. D. (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1476–1488
- Ettinger, U., Antonova, E., Crawford, T. J., Mitterschiffthaler, M. T., Goswami, S., Sharma, T., & Kumari, V. (2005). Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage*, 24(2), 487-494.
- Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR (2002) BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 88(3):1500–1511
- Exner, C., Weniger, G., & Irle, E. (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, 63, 2132-2135.
- Eysenck, H. J. (1979). The conditioning model of neurosis. *The Behavioral and Brain Sciences*, Sciences, 2, 155–199
- Falciati, L. & Maioli, C. (2009). Neurofisiologia delle emozioni. In Cristini, C., Ghilardi, A. (a cura di). *Sentire e pensare. Emozioni e apprendimento tra mente e cervello*. Milano: Springer-Verlag.
- Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., & Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: Pathological role of the cerebellum in Autism. *Cerebellum*. Doi: 10.1007/s12311-012-0355-9.

Fazio, R. H., Jackson, J. R., Dunton, B. C. & Williams, C. J. (1995). Variability in automatic activation as an unobtrusive measure of racial attitudes: a bona fide pipeline. *Journal of personality and social psychology*, 69, 1013-1027.

Felmingham, K. et al. (2007) Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychol. Sci.* 18, 127–129.

Fernandez, M., Pissioti, A., Frans, Ö., von Knorring, L., Fischer, H., & Fredrikson, M. (2001). Brain function in a patient with torture related post-traumatic stress disorder before and after fluoxetine treatment: a positron emission tomography provocation study. *Neuroscience letters*, 297(2), 101-104.

Ferrucci, R., & Priori, A. (2013). Transcranial cerebellar direct current stimulation (tDCS): motor control, cognition learning and emotions. *NeuroImage*,

Ferrucci, R., Brunoni, A. R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., Priori, A. (2013). Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum (London, England)*, 12(4), 485–92.

Ferrucci, R., Cortese, F., & Priori, A., (2014). Cerebellar tDCS: How to Do It. Springer, 27-30. Doi: 10.1007/s12311-014-0599-7.

Ferrucci, R., Giannicola, G., Rosa, M., Fumagalli, M., Boggio, P. S., Hallett, M., Priori, A. (2012). Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cognition & Emotion*, 26(5), 786–99.

Ferrucci, R., Marceglia, S., Vergari, M., Cogiamanian, F., Mrakic-Sposta, S., Mameli, F., Zago, S., Barbieri, S., & Priori, A. (2008). Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *J Cogn. Neurosci.*, 20 (9), 1687-1697.

Fiez, J. A., Raicle, M. E., Balota, D. A., Tallal, P. & Petersen, S. E. (1996) PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cereb. Cortex* 6, 1–10.

Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, Cohen J. (2008). Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies (2nd ed.). New York: Guilford Press.

Foa EB, Tolin DF. (2000). Comparison of the PTSD symptom scale-interview version and the Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress*, 13:181-91.

Forbes D, Creamer M, Bisson JI, Cohen JA, Crow BE, Foa EB, Friedman MJ, Keane TM, Kudler HS, Ursano RJ. (2010). A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions. *J Trauma Stress*, 23:537-52.

- Fraley, R. C. (2006). Attachment and Psychological Adaptation in High Exposure Survivors of the September 11th Attack on the World Trade Center. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 32(4), 538–551.
- Fregni, F., & Pascual-Leone A. (2007). Technology insight: noninvasive brain brain stimulation in neurology- perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clin Pract Neurol* 3(7), 383-393.
- Freud S. (1919/1954) Introduction to psychoanalysis and the war neuroses. Standard ed 17:207-10. Strachey J, trans/ed. London: Hogarth Press,.
- Gaebel, W., & Wolwer, W. (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242, 46-52.
- Galatzer-Levy IR, Ankri Y, Freedman S, Israeli-Shalev Y, Roitman P, Gilad M, Shalev AY (2013). Early PTSD Symptom Trajectories: Persistence, Recovery, and Response to Treatment: Results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study (J-TOPS). *PLoS One*
- Galea, J. M., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. (2009). Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29 (28), 9115-9122.
- Galea, J. M., Vazquez, A., Pasricha, N., Orban De Xivry, J. J., & Celnik, P. (2011). Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: The motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cerebral Cortex*, 21(August), 1761–1770.
- Galia, A. (2013). Modulazione di variabili psicobiologiche mediante tDCS cerebellare. Tesi di Laurea. Facoltà di Psicologia. Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *The Journal of Neuroscience*, 26, 6885-6892.
- Gerbella, M. (2009). Architettura e connessioni della corteccia prefrontale ventrolaterale caudale della scimmia macaca. Tesi di Dottorato di ricerca in neuroscienze, Università degli Studi di Parma.
- Ghelarducci B and Sebastiani L. (1997) Classical heart rate conditioning and affective behavior: The role of the cerebellar vermis. *Archives Italiennes de Biologie*, 135: 369–384,
- Giedd, J. N., Schmitt, J. E., & Neale, M. C. (2007). Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins. *Human Brain Mapping*, 28(6), 474–481.

- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*, 2(10), 861-863.
- Gold, A. L. et al. (2011) Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 41, 2563–2572.
- Goldman-Rakic, P. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum, F., Mountcastle, F., ed. *Handbook of Physiology*. Washington DC: The American Physiological Society. 375-515.
- Greenberg, M. A., & Stone, A. A. (1992). Emotional disclosure about traumas and its relation to health: Effects of previous disclosure and trauma severity. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63, 75-84.
- Greenberg, M. A., Wortman, C. B. & Stone, A. A. (1996). Emotional expression and physical health: Revisiting traumatic memories or fostering self-regulation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 71, 588-602.
- Greenwald R. (1999). *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) in child adolescent psychotherapy*. Northvale: Aronson.
- Greenwald, A. G. & Banaji, M. R. (1995). Implicit social cognition: Attitude, self-esteem and stereotypes. *Psychological Review*, 1002, 4-27.
- Greenwald, A. G., McGhee, D. E. & Schwartz, J. L. K. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *Journal of personality and social psychology*, 74, 1464-1480.
- Grimaldi G, Manto M (2011) Topography of cerebellar deficits in human. *Cerebellum*
- Grimaldi, G., Argyropoulos, G. P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N. J., Edwards, D. J., Ferrucci, R., Fregni, F., Galea, J. M., & Celnick, P. (2014). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. *The Neuroscientist*, 1-15.
- Grimaldi, G., Argyropoulos, G. P., Boehringer, a., Celnik, P., Edwards, M. J., Ferrucci, R., Ziemann, U. (2014). Non-invasive cerebellar stimulation - A consensus paper. *Cerebellum*, 13, 121–138.
- Groiss SJ, Ugawa Y. (2012) Cerebellar stimulation in ataxia. *Cerebellum*.;11(2):440–2.
- Gross, J. (1998). The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Review of General Psychology*, 2, 271-299.

- Gundel H, O'Connor MF, Littrell L, Fort C, Lane RD (2003) Functional neuroanatomy of grief: an FMRI study. *Am J Psychiatry* 160(11):1946–1953
- Gunter RW, Bodner GE. (2008). How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behav Res Ther*, 46:913-31.
- Gunter RW, Bodner GE. (2009). EMDR Works . . . But How? Recent Progress in the Search for Treatment Mechanisms. *Journal of EMDR Practice and Research*, 3:161-168.
- Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD (2009) Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci* 29(26):8586–8594
- Haines, D.E., Dietrichs, E., Mihailoff, G.A., McDonald, E.F. (1997). The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 83–107.
- Hallahan, B., Daly, E. M., McAlonan, G., Loth, E., Toal, F., O'Brien, F., & Murphy, D. G. M. (2009). Brain morphometry volume in autistic spectrum disorder: a magnetic resonance imaging study of adults. *Psychological Medicine*, 39, 337-346. Doi: 10.1017/S0033291708003383.
- Ham, J. & Tronick, E. (2008). Relational psychophysiology: Lessons from mother-infant physiology research on dyadically expanded states of consciousness. *Psychotherapy Research*, 19, 619-632.
- Hamada, M., Strigaro, G., Murase, N., Sadnicka, A., Galea, J. M., Edwards, M. J., & Rothwell, J. C. (2012). Cerebellar modulation of human associative plasticity. *The Journal of Physiology*, 590(10), 2365–2374.
- Hanakawa, T., Honda, M., Okada, T., Fukuyama, H. & Shibasaki, H. (2003) Neural correlates underlying mental calculation in abacus experts: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 19, 296–307.
- Happaney, K., Zelazo, P. D. & Stuss, D. T. (2004) Development of orbitofrontal function: current theme and future directions. *Brain Cogn.* 55, 1–10
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional response: Effects of a neocortical network on the limbic system. *NeuroReport*, 11, 43-48.
- Hasegawa, I., Fukushima, T., Ihara, T. & Miyashita, Y. (1998) Callosal window between prefrontal cortices: cognitive interaction to retrieve long-term memory. *Science* 281, 814–818
- Heath, R. G. (1977). Modulation of emotion with a brain pacemaker: treatment for intractable psychiatric illness. *J Nerv Ment Dis*, 165, 300-317.

- Heath, R. G., Cox, A. W., & Lustick, L. S. (1974). Brain activity during emotional states. *Am. J. Psychiatry*, 131, 858-862.
- Hembree EA, Foa EB. (2000). Posttraumatic stress disorder: psychological factors and psychosocial interventions. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 7):33–39.
- Hemenover, S. H. (2003). The good, the bad, and the healthy: Impacts of emotional disclosure of trauma on resilient self-concept and psychological distress. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 29, 1236-1244.
- Holmes, A., & Singewald, N. (2013). Individual differences in recovery from traumatic fear. *Trends in Neurosciences*, 36(1), 23–31
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibanez, V., et al. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, 121, 2159-2173.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126, 1691-1712.
- Horowitz M. (1978) *Stress response syndromes*. 2nd ed. New York: Jason Aronson.
- Horowitz, M. J. (1976). *Stress Response Syndromes*. Northvale, NJ: Aronson.
- Iacono, W. G., Lykken, D. T., Peloquin, L. J., Lumry, A. E., Valentine, R. H. & Tuason, V. B. (1983). Electrodermal activity in euthymic unipolar and bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 40, 557-565.
- Iovine, S. (2013). Lo sviluppo di uno strumento implicito per la misurazione dell'attaccamento al caregiver e a Dio. Tesi di Dottorato di Ricerca in Psicologia Sociale Cognitiva e Clinica. Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Ironson G, Freund B, Strauss JL, Williams J. (2002). Comparison of two treatments for traumatic stress: a community-based study of EMDR and prolonged exposure. *J Clin Psychol*, 58:113-28.
- Ito M. (2006) Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Progress in Neurobiology*, 78: 272–303.
- Ito, M. (1984). *The Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York.
- Ito, M. (1993) Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. *Trends in Neuroscience* 16(11):448–450

- Ito, M. (2001). Cerebellar long-term depression- characterization, signal transduction and functional roles. *Physiol. Rev.* 81: 1143-1195.
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 304–313.
- Jaberghaderi N, Greenwald R, Rubin A, Zand SO, Dolatabadi S. (2004). A comparison of CBT and EMDR for sexually-abused Iranian girls. *Clin Psychol Psychother*, 11:358-368.
- James, W. (1884). "What is an emotion", *Mind*, 9, 188-205. (rist in: Dunlap, K. (ed.), 1992, *The emotions*. Baltimore: Wiffiams & Wilkins).
- Janet P. (1889) *L'automatisme psychologique*. Paris: Alcan
- Jansen, J. & Brodal, A. (1954). *Aspects of cerebellar*. Oslo: Grundt Tanum.
- Jarero I, Artigas L, Luber M. (2011). The EMDR Protocol for Recent Critical Incidents: Application in a Disaster Mental Health Continuum of Care Context. *Journal of EMDR Practice and Research*, 5:82-94.
- Jarero I, Artigas L, Montero M, Lena L. (2008). The EMDR Integrative Group Treatment Protocol: Application With Child Victims of a Mass Disaster. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:97-105.
- Jayaram G, Galea JM, Bastian AJ, Celnik P. (2011) Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability. *Cereb Cortex.*;21(8):1901–9
- Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EV, Celnik P, Bastian A. (2012) Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol.*;107(11):2950–7
- Jeffries FW, Davis P. (2013). What is the role of eye movements in eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for post-traumatic stress disorder (PTSD)? a review. *Behav Cogn Psychother*, 41:290-300.
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., et al. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci*, 14, 3775-3790.
- Jenkins, L. M., Andrewes, D. G., Nicholas, C. L., Drummond, K. J., Moffat, B. A., Phal, P., Desmond, P., & Kessels, R. P. C. (2014). Social cognition in patients following surgery to the prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 224, 192-203.
- Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J., Robson, M. D., Drobnyak, I., Rushworth, M. F. S., Brady, J. M., Smith, S. M., Highman, D. J., & Matthews, P. M. (2004). Changes in connectivity profile define functionally distinct

regions in human medial frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 13335-40.

Kapoula, Z., Yang, Q., Bonnet, A., Bourtoire, P., & Sandretto, J. (2010). EMDR effects on pursuit eye movements. *PLoS one*, 5(5).

Kavanagh DJ, Freese S, Andrade J, May J. (2001). Effects of visuospatial tasks on desensitization to emotive memories. *Br J Clin Psychol*, 40:267-80.

Keane, T. M. et al. (1998) Utility of psychophysiological measurement in the diagnosis of posttraumatic stress disorder: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J. Consult. Clin. Psychol.* 66, 914–923.

Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL (2003) Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:128–133

Kessler RC. (2000). Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 5: 4–12; discussion 13–14.

Kihlstrom, J. F., Mulvaney, S., Tobias, B. A. & Tobis, I. P. (2000). The emotional unconscious. in Eich, E., Kihlstrom, J. F., Bower, G. H., Forgas, J. P. & Niendenthal, P. M., *Cognition and Emotion*, Oxford University Press.

Kim JJ and Jung MW. (2006) Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30: 188–202,

King, J. A., et al. (2006). Doing the right thing: a common neural circuit for appropriate violent or compassionate behavior. *Neuroimage*, 30, 1069-1076.

King, L. A. (2001). The health benefits of writing about life goals. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 27, 798-807.

Kish SJ, el-Awar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M, Freedman M (1988) Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 24(2):200–206

Kleim, B., Wilhelm, F. H., Glucksman, E. & Ehlers, A. (2010) Sex differences in heart rate responses to script-driven imagery soon after trauma and risk of posttraumatic stress disorder. *Psychosom. Med.* 72, 917–924

Koenigs, M., et al. (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgments. *Nature*, 446, 908-911.

- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Korn DL, Leeds AM. (2002). Preliminary evidence of efficacy for EMDR resource development and installation in the stabilization phase of treatment of complex posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychol*, 58:1465-87.
- Krienen FM, Buckner RL (2009) Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb Cortex* 19(10):2485–2497
- Kuiken D, Bears M, Miall D, Smith L. (2002). Eye movement desensitization reprocessing facilitates attentional orienting. *Neuropsychology*, 15:607-616.
- LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., et al. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy. *J. Neurosci*, 15, 6846-6855.
- Lane, R., Fink, G., Chua, P., & Dolan, R. (1997). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *NeuroReport*, 8, (18), 3969-3972.
- Lang PJ. (1979) A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology*; 16: 495-512
- Lange, C. G. (1885). *Om Sindsbevagelse*, Copenhagen. (rist in: Dunlap, K. (ed.), 1992, *The emotions*. Baltimore: Wiffiams & Wilkins).
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain*. New York: Simon and Schuster.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Ann. Rev. Neurosci.*, 23, 155-184.
- Lee C, Gavriel H, Drummond P, Richards J, Greenwald R. (2002). Treatment of PTSD: stress inoculation training with prolonged exposure compared to EMDR. *J Clin Psychol*, 58:1071-89.
- Leigh R, Zee E (2006) *The neurology of eye movements*, 4th edn. Oxford University Press, New York
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 16, 444-447.
- Levenson, R. W. (1998). Emotion and the automatic nervous system: A prospectus for research on automatic specificity. In: Hugh, L. W. (a cura di) *Social psychology and emotion: Theory and clinical applications*. Chichester, John Wiley & Sons.

- Liberzon, I. et al. (1999) Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol. Psychiatry* 45, 817–826.
- Lieberman, M. D., Hariri, A., Jarcho, J. J. Eisenberger, N. I., & Bookheimer, S. Y. (2005). An fMRI investigation on race-related amygdala activity in African-American and Caucasian-American individuals. *Nature Neuroscience*, 8, 720-722.
- Lieberman, M., Eisenberger, N., Crockett, M., Tom, S., Pfeifer, J., & Way, B. (2007). Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity to affective stimuli. *Psychological Science*, 18, 421-428.
- Liotti, G. (2004). Trauma, dissociation, and disorganized attachment: Three strands of a single braid. *Psychotherapy: Theory, research, practice, training*, 41(4), 472.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., et al. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta- analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43(11), 1391–1424.
- Liu, H., Mihailoff, G.A., (1999). Hypothalamopontine projections in the rat: anterograde axonal transport studies utilizing light and electron microscopy. *Anat. Rec.* 255, 428–451.
- Lohr JM, Lilienfeld SO, Tolin DF, Herbert JD. (1999). Eye Movement Desensitization and Reprocessing: An Analysis of Specific versus Nonspecific Treatment Factors. *J Anxiety Disord*, 13:185-207.
- Lohr JM, Tolin DF, Lilienfeld SO. (1998). Efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Implications for behavior Therapy. *Behavior Therapy*, 29:123- 156.
- Luber M. (2012). Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Scripted Protocols with Summary Sheets CD-ROM Version. Basics and Special Situations. NY:Springer.
- Lutgendorf, S.K. and Antoni, M.H. (1999). Emotional and cognitive processing in a trauma disclosure paradigm. *Cognitive Therapy and Research*, 23(4): 423–440.
- MacCulloch MJ, Feldman P. (1996). Eye movement desensitization treatment utilizes the positive visceral element of the investigatory reflex to inhibit the memories of post-traumatic stress disorder: A theoretical analysis. *Br J Psychiatry*, 169:571-579.
- Mah, L., Arnold, M. C., Grafman, J. (2004). Impairment of social perception associated with lesions of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161, (7), 1247-1255.
- Malmo, R. B. (1959). Activation: a neuropsychological dimension. *Psychological Review*, 66, 367-386.

- Mane A, Galcon C, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, Lomena F, Bargallo N, Prats-Galino A, Bernardo M, Parellada E (2009) Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res* 114:136–143
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(June), 417–28.
- Marr D. (1969) A theory of cerebellar cortex. *J Physiol* 202: 437-470
- Maschke M, Schugens M, Kindsvater K, Drepper J, Kolb FB, Diener HC, et al. (2002) Fear conditioned changes of heart rate in patients with medial cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72: 116–118,
- Mattavelli, G. (2014). Comportamento emozionale normale. In: Papagno, C. & Gallace, A. (a cura di). *Psicobiologia del comportamento normale e patologico*. Bologna: Il Mulino.
- Maxfield L, Melnyk WT, Hayman GC. (2008). A Working Memory Explanation for the Effects of Eye Movements in EMDR. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:247-261.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA et al (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156(5):675–682
- McDowell, J. E., Brown, G. G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S. E., Dubowitz, D. J., & Braff, D. L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biological psychiatry*, 51(3), 216-223.
- McFarlane , A.C. and Yehuda , R.A. (1996) “Resilience, vulnerability, and the course of posttraumatic reactions”. In *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society*, Edited by: Kolk , B.A.V.D. , Farlane , A.C.M. and Weisaeth , L. 155–181. New York: The Guilford Press.
- McIntosh, A. R., & Gonzalez-Lima, F. (1994). Network interactions among limbic cortices, basal forebrain, and cerebellum differentiate a tone conditioned as a Pavlovian excitator or inhibitor: fluorodeoxyglucose mapping and covariance structural modeling. *Journal of Neurophysiology*, 72(4), 1717-1733.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). Profile of Mood States (POMS). Educational and Industrial Testing Services. doi: 10.1007/978-1-4419-9893-4_68
- Medina, J. F., Repa, J. C., Mauk, M. D., & LeDoux, J. E. (2002). Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(2), 122–31.

- Meltzoff, A. N., Kuhl, P. K., Movellan, J., et al. (2009). Foundations for a new science of learning. *Science*, 325, 284-288.
- Meredith, P., Ownsworth, T., & Strong, J. (2008). A review of the evidence linking adult attachment theory and chronic pain: Presenting a conceptual model. *Clinical psychology review*, 28(3), 407-429.
- Miall RC. (1998) The cerebellum, predictive control and motor coordination. *Novartis Found Symp.*; 218:272–84.
- Mikail, S. F., Henderson, P. R., & Tasca, G. A. (1994). An interpersonally based model of chronic pain: an application of attachment theory. *Clinical Psychology Review*, 14(1), 1-16.
- Milad, M. R. et al. (2008) Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of twin study. *J. Psychiatr. Res.* 42, 515–520
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., Zeidan, M. A., Handwerker, K., Orr, S. P., & Rauch, S. L. (2009). Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*, 1075-1082.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological psychiatry*, 62(5), 446-454.
- Miller, F., & Cohen, J. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mitchell, D., & Greening, S. (2011). Conscious perception of emotional stimuli: Brain mechanism. *The Neuroscientist*, 18, 386-398.
- Moulton EA, Elman I, Pendse G, Schmahmann J, Becerra L, Borsook D (2011) Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 31(10):3795–3804
- Murphy, S. T. & Zajonc, R. B. (1993). Affect Cognition and Awareness: Affective Priming with Optimal and Suboptimal Stimulus Exposures. *Journal of personality and social psychology*, 64, 723-739.
- Nagahama, Y. et al. Cerebral activation during performance of a card sorting test. (1996). *Brain* 119, 1667–1675
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Trimble, M. R., & Dolan, R. J. (2004). Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level : a physiological account of a “ default mode ” of brain function, 22, 243–251.

- Narita, H., Odawara, T., Iseki, E., Kosaka, K. & Hirayasu, Y. (2004) Psychomotor retardation correlates with frontal hypoperfusion and the Modified Stroop Test in patients with major depression under 60-years-old. *Psychiat. Clin. Neurosci.* **58**, 389–395
- Nashold, B. S., & Slaughter, D. G. (1969). Effects of stimulating or destroying the deep cerebellar regions in man. *J. Neurosurg*, 31, 172-186.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 56-71.
- Nijdam MJ, Gersons BP, Reitsma JB, de Jongh A, Olff M. (2012). Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 200:224-31.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633-9.
- 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-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1, 206-223.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W., & Priori, A. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] 8multiple letters). *Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1016/S1388-2457(03)00235-9.
- O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V et al (2010) Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex* 20:953–965
- Ochsner, K. N., et al. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down-and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23, 483-499.
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- O'Connor, M., & Elklit, A. (2008). Attachment styles, traumatic events, and PTSD: A cross-sectional investigation of adult attachment and trauma. *Attachment & human development*, 10(1), 59-71.
- Okugawa, G., Nobuhara, K., Sugimoto, T., & Kinoshita, T. (2005). Diffusion tensor imaging study of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia. *Cerebellum*, 4, 123-127.

Okugawa, G., Sedvall, G. C., & Agartz, I. (2003). Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1614-1617.

Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Yoshimura, S., Yamawaki, S., Yamaguchi, S., & Ura, M. (2010). Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5, 385-391.

Oscarsson, O. (1976). Spatial distribution of climbing and mossy fibre inputs into the cerebellar cortex. In: Creutzfeld, O. (Ed.), *Afferent and Intrinsic Organization of Laminated Structures in the Brain*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 34-42.

Otis, J. D., Keane, T. M., & Kerns, R. D. (2003). An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *Journal of rehabilitation research and development*, 40(5), 397-406.

Pagani, M., Di Lorenzo, G., Verardo, A. R., Nicolais, G., Monaco, L., Lauretti, G., Siracusano, A. (2012). Neurobiological correlates of EMDR monitoring - an EEG study. *PloS One*, 7(9), e45753.

Palumbo, V. (2014). La rVLPFC come base neurale dei processi impliciti ed espliciti della regolazione emotiva: uno studio con tDCS. Tesi di Laurea Magistrale, Facoltà di Psicologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca.

Parsons LM, Denton D, Egan G, McKinley M, Shade R, Lancaster J, Fox PT (2000) Neuroimaging evidence implicating cerebellum in support of sensory/cognitive processes associated with thirst. *Proc Natl Acad Sci* 97(5):2332–2336

Parvizi J, Joseph JT, Press D, Schmahmann JD (2007) Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type. *Mov Disord* 22:798–803

Passingham, R. E., Toni, I., Rushworth, M. F. S. (2000). Specialisation within the prefrontal cortex: the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Exp. Brain. Res.*, 133, 103-113.

Pavlov IP. (1926) *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Anrep GV, trans/ed. New York Dover Publications

Payer, D. E., Lieberman, M. D., & London, E. D. (2011). Neural correlates of affect processing and aggression in methamphetamine dependence. *Archives of General Psychiatry*, 68, 271-282.

Payer, D. E., Lieberman, M. D., Monterosso, J. R., Xu, J., Fong, T. W., London, E. D. (2008). Differences in cortical activity between methamphetamine-dependent and healthy individuals performing facial affect matching task. *Drug and Alcohol Dependence*, 93-102.

- Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K (2011) Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* 80(2):395–399
- Pennebaker, J. W. & Keough, K. A. (1999). Revealing, organizing, and reorganizing the self in response to stress and emotion. In R. Ashmore & L. Jussim (Eds.), *Self and social identity: Vol. II* (pp. 101-121). New York: Oxford.
- Pennebaker, J. W. (1997). Writing about emotional experiences as a therapeutic process. *Psychological Science*, 8, 162-166.
- Pennebaker, J. W. (2000) The effects of traumatic disclosure on physical and mental health: The values of writing and talking about upsetting events. In: J. M. Violanti, D. Paton & C. Dunning (Eds.) *Posttraumatic stress intervention: Challenges, issues, and perspectives* (pp. 97-114). Springfield, IL: Charles C. Thomas
- Pennebaker, J. W., Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1988). Disclosure of traumas and immune function: Health implications for psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 239-245.
- Pennebaker, J. W., Mayne, T. J., & Francis, M. E. (1997). Linguistic predictors of adaptive bereavement. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72, 863-871.
- Percheron, G., Francois, C., Talbi, B., Yelnik, J., & Fenelon, G. (1996). The primate motor thalamus. *Brain research reviews*, 22(2), 93-181.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R. Soc Lond B Biol Sci.* 360, 781.
- Pfefferbaum, B. and Doughty, D.E. (2001). Increase alcohol use in a treatment sample of Oklahoma City Bombing victims. *Psychiatry*, 64: 296–303
- Phelps, E.A., O'Connor, K.J., Gatenby, J.C., Gore, J.C., Grillon, C., Davis, M., (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat. Neurosci.* 4, 437–441.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54, 515-528.
- Pitman, R. K., Orr, S. P., Foa, D. F., de Jong, J. B. & Claiborn, J. M. (1987) Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 970–975.
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(November), 769–787.

- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science (New York, NY)* 284(5422):1979–1981
- Ploghaus, A. et al. (2000) Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 9281–9286
- Pole, N. (2007) The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Psychol. Bull.* 133, 725–746
- Pollack, I. F. (1997). Posterior fossa syndrome, 41 *International review of neurobiology*, 411-432.
- Pope, P. A., & Miall, R. C. (2012). Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum, *Brain Stimulation*, 5 (pt 2), 84-94.
- Porges, S. W. & Bohrer, R. E. (1990). The analysis of periodic processes in psychophysiological research. In: Cacioppo, J. T. & Tassinari, L. G. (Eds), *Principles of Psychophysiology: Physical, Social, and Inferential Elements* (1st ed., pp. 708-753). Cambridge: Cambridge University Press.
- Porges, S. W. (2003). The polyvagal theory: Phylogenetic contributions to social behavior. *Physiology & Behavior*, 79(3), 503-513.
- Priori, A., Ciocca, M., Vergari, M., & Ferrucci, R. (2014). Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists. *J Physiol*, 592, 3345-69.
- Propper RE, Christman SD. (2008). Interhemispheric interaction and saccadic horizontal eye movements: Implications for episodic memory. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:269-281.
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28, 166-185.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.X., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 16, 676–682.
- Ramnani N. (2006) The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci.*;7:511–22
- Rauch, S. L., Shin, L. M. & Phelps, E. A. (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol. Psychiatry* 60, 376–382
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Mintun MA, Fusselman MJ, Fox PT, Price JL et al (1989) Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 46(6):493–500

- Reynolds, M., & Brewin, C. R. (1998). Intrusive cognitions, coping strategies and emotional responses in depression, post-traumatic stress disorder and a non-clinical population. *Behaviour research and therapy*, 36(2), 135-147.
- Riva, P, Romero Lauro, L. J., Vergallito, A., DeWall, C. N., & Bushman, B. J. (2015). Electrified emotions: Modulatory effects of transcranial direct stimulation on negative emotional reactions to social exclusion. *Social Neuroscience*, 10, 46-54.
- Riva, P., Romero Lauro, L. J., DeWall, C. N., & Bushman, B. J. (2012). Buffer the Pain Away Stimulating the Right Ventrolateral Prefrontal Cortex Reduces Pain Following Social Exclusion. *Psychological science*, 23, 1473-1475.
- Riva, P., Romero Lauro, L. J., DeWall, C. N., Chester, C. S., & Bushman, B. J. (2014). Reducing aggressive responses to social exclusion using transcranial direct current stimulation (tDCS). *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Advance online publication.
- Riva, P., Wirth, J. , & William, K. D. (2011). The consequence of pain: The social and physical pain overlap on phsycological responses. *European Journal of Social Psychology*, 41, 681-687.
- Robleto, K., & Thompson, R. F. (2008). Extinction of a classically conditioned response: red nucleus and interpositus. *The Journal of Neuroscience*, 28(10), 2651-2658.
- Rogers S, Silver SM. (2002). Is EMDR an exposure therapy? A review of trauma protocols. *J Clin Psychol*, 58:43-59.
- Rogers, T. D., Dickson, P. E., Heck, D. H., Goldowitz, D., Mittleman, G, & Blaha, C. D. (2012). Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: Neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse*, 65, 1204-1212.
- Rolls ET (1994): Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)* 150:648–660.
- Rolls, E.T., Inoue, K., Browning, A., (2003). Activity of primate subgenual cingulate cortex neurons is related to sleep. *J. Neurophysiol.* 90, 134–142.
- Roth, R. M., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Pixley, H. S., West, J. D., & Mamourian, A. C. (2007). Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 901-909.
- Rothbaum BO, Astin MC, Marsteller F. (2005). Prolonged Exposure versus Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for PTSD rape victims. *J Trauma Stress*, 18:607-16.

Rougemont-Bucking, A. et al. (2011) Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: an fMRI study. *CNS Neurosci. Ther.* 17, 227–236.

Rubia, K., Smith, A., Taylor, E., & Brammer, M. (2007). Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Human Brain Mapping*, 28, 1163-1177.

Sacchetti B, Scelfo B, Tempia F, and Strata P. (2004) Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning. *Neuron*, 42: 973–982

Sacchetti, B., Baldi, E., Lorenzini, C. A., & Bucherelli, C. (2002). Cerebellar role in fear-conditioning consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 8406-8411.

Sacchetti, B., Sacco, T., & Strata, P. (2007). Reversible inactivation of amygdala and cerebellum but not perirhinal cortex impairs reactivated fear memories. *European Journal of Neuroscience*, 25(January), 2875–2884.

Sacchetti, B., Scelfo, B., & Strata, P. (2005). The cerebellum: synaptic changes and fear conditioning. *The Neuroscientist*, 11(3), 217-227.

Sacchetti, B., Scelfo, B., & Strata, P. (2005). The cerebellum: synaptic changes and fear conditioning. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 11(3), 217–27.

Sack M, Hofmann A, Wizelman L, Lempa W. (2007). Psychophysiological changes during EMDR and treatment outcome. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:239-246.

Sack, M., Lempa, W., Steinmetz, A., Lamprecht, F., & Hofmann, A. (2008). Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)—results of a preliminary investigation. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(7), 1264–1271.

Salomons, T. V., Osterman, J. E., Gagliese, L., & Katz, J. (2004). Pain flashbacks in posttraumatic stress disorder. *The Clinical journal of pain*, 20(2), 83-87.

Scarpa, A. Haden, S.C. Hurley, J. (2006). Community Violence Victimization and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Interpersonal Violence*, 21(4), 446–469.

Schlosser, R. et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. (1998) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 64, 492–498

Schmahmann JD (2000) The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J Neurolinguist* 13:189–214

- Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC (2007) The neuropsychiatry of the cerebellum insights from the clinic. *Cerebellum* 6(3):254–267
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept: The cerebellar contribution to higher function. *Arch. Neurol.* 48: 1178-1187.
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, 367-378.
- Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, 129, (Pt. 2), 290-292.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 438-458.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, 121, 561-579.
- Schmahmann, J.D. (2010) The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20(3):236–260
- Schoenbaum, G., & Roesch, M. (2005). Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron*, 47, 633-636.
- Schore, A. N. (2002). *Affect Regulation and the Origin of the Self: The Neurobiology of Emotional Development*. Hillsdale, N. J., Erlbaum.
- Schutter, D. J. L. G., & van Honk, J. (2003). High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans. *Neuroscience Letters*, 73-76.
- Schutter, D. J. L. G., & van Honk, J. (2006). An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. *NeuroImage*, 33(4), 1227–31.
- Schutter, D. J. L. G., & van Honk, J. (2009). The cerebellum in Emotion Regulation: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study, *Cerebellum*, 8, 28-34. Doi: 10.1007/s12311-009-0056-6.
- Schwarz, N. (1999). Self - Reports. How the Questions Shape the Answers. *The American Psychological Association*, 93-103.

- Sebastiani L, La Noce A, Paton JF, Ghelarducci B (1992): Influence of the cerebellar posterior vermis on the acquisition of the classically conditioned bradycardic response in the rabbit. *Exp Brain Res* 88:193–198.
- Seidler, G. H., & Wagner, F. E. (2006). Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychological Medicine*, 36(11), 1515–22.
- Sereno, A. B., & Holzman, P. S. (1995). Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 37(6), 394-401.
- Shapiro E, Laub B. (2013). The Recent Traumatic Episode Protocol (R-TEP): An Integrative Protocol for Early EMDR Intervention (EEI). In Luber M, *Implementing EMDR Early Mental Health Interventions for Man-made and Natural Disasters: Models, Scripted Protocols and Summary Sheets*. NY: Springer.
- Shapiro F. (1989a). Efficacy of the eye movement desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *J Trauma Stress*, 2:199-223.
- Shapiro F. (1989b). Eye movement desensitization: A new treatment for posttraumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 20:211-217.
- Shapiro F. (1995). *Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols and procedures*. NY: Guilford Press.
- Shapiro F. (1999). Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) and the anxiety disorders: clinical and research implications of an integrated psychotherapy treatment. *J Anxiety Disord*, 13:35-67.
- Shapiro F. (2001). *Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Basic Principles, Protocols, and Procedures*. NY: Guilford Press.
- Shapiro F. (2002). *EMDR as an Integrative Psychotherapy Approach: Experts of Diverse Orientations Explore the Paradigm Prism*. APA.
- Sharpley CF, Montgomery IM, Scalzo LA. (1996). Comparative efficacy of EMDR and alternative procedures in reducing the vividness of mental images. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 25:37-42.
- Sherman JJ. (1998). Effects of psychotherapeutic treatments for PTSD: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Trauma Stress*, 11:413–435.
- Siegel DJ. (2007). *The mindful brain*. NY: Norton.

- Siegel, D. J. (2006). An interpersonal neurobiology approach to psychotherapy: How awareness, mirror neurons, and neural plasticity contribute to the development of well-being. *Psychiatric Annals*, 36 (4), 248-258.
- Simpson, J.R., Drevets, W.C., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., Raichle, M.E., 2001. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 16, 683–687
- Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science (New York, NY)* 303(5661):1157–1162
- Solomon RM, Shapiro F. (2008). EMDR and the Adaptive Information Processing Model. Potential Mechanisms of Change. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:315-325.
- Solomon, Z., Mikulincer, M. and Arad, R. 1991. Monitoring and blunting: Implications for combat-related post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 4(2): 209–221
- Sondergaard HP, Elofsson U. (2008). Psychophysiological studies of EMDR. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:282-288.
- Sowell, E. R., Jernigan, T. L., Mattson, S. N., Riley, E. P., Sobel, D. F., & Jones, K. L. (1996). Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: size reduction in lobules I–V. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(1), 31-34.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci*, 265, 1927-1931.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahna, K., Schroedera, U., Woitallaa, D., Buttnera, T, et al. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, 41, 1047-1057.
- Stickgold, R. (2002). EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. *J Clin Psychol*, 58:61-75.
- Stickgold, R. (2008). Sleep-dependent memory processing and EMDR action. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2:289-299.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: a metaanalysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44:489–501

Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD (2010) An fMRI study of intra-individual functional topography in the human cerebellum. *Behav Neurol* 23(1–2):65–79

Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual review of neuroscience*, 32, 413-434.

Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD (2012) Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 59(2):1560–1570. Epub 2011 Aug 31.

Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2), 489-501.

Stoodley, C. J., Fawcett, A. J., Nicolson, R. I. & Stein, J. F. (2006) Balancing and pointing tasks in dyslexic and control adults. *Dyslexia* 12, 276–288 .

Stovall-McClough, K. C., & Cloitre, M. (2006). Unresolved attachment, PTSD, and dissociation in women with childhood abuse histories. *Journal of consulting and clinical psychology*, 74(2), 219.

Sui, S. G., Zhang, Y., Wu, M. X., Xu, J. M., Duan, L., Weng, X. C., & Li, L. J. (2010). Abnormal cerebellum density in victims of rape with post-traumatic stress disorder: Voxel-based analysis of magnetic resonance imaging investigation. *Asia-Pacific Psychiatry*, 2(3), 129-135.

Sundin, E. C. & Horowitz, M. J. (2002). Impact of Event Scale: psychometric properties. *British Journal of Psychiatry*, 180, 205-209.

Takano, Y., Yokawa, T., Masuda, A., Niimi, J., Tanaka, S., & Hironaka, N. (2011). A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI. *Neurosci Lett*, 491, 40-43.

Tanabe, J., Tregellas, J., Miller, D., Ross, R. G., & Freedman, R. (2002). Brain activation during smooth-pursuit eye movements. *Neuroimage*, 17(3), 1315-1324.

Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, Triulzi F, Bresolin N, Fabbro F, Borgatti R (2007) Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain* 130(Pt 10):2646–2660

Taylor S, Thordarson DS, Maxfield L, Fedoroff IC, Lovell K, Ogrodniczuk J. (2003). Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol*, 71:330-8.

Taylor, S. E., Eisenberger, N. I., Saxbe, D., Lehman, B. J., Lieberman, M. D. (2006). Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress. *Society of Biological Psychiatry*, 60, 296-301.

Teasdale JD. (1999). Metacognition, mindfulness and the modification of mood disorders. *Clin Psychol Psychother*, 6:146–155.

- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J., J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, (2), 747-756.
- Timman, D., & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress record after two decades of research. *The Cerebellum*, Volume 6, 159-162. Doi: 10.1080/14734220701496448.
- Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M., & Kolb, F. P. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*, 46(7), 845–857.
- Tinker RH, Wilson SA. (1999). *Through the eyes of a child: EMDR with children*. NY: Norton.
- Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. (2013). Management of acute stress, PTSD, and bereavement: WHO recommendations. *JAMA*, 310:477-8.
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., et al. (2007). The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*, 45(6), 1331-1341
- Twaite, J. A., & Rodriguez-Srednicki, O. (2004). Childhood sexual and physical abuse and adult vulnerability to PTSD: The mediating effects of attachment and dissociation. *Journal of Child Sexual Abuse*, 13(1), 17–38.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15, 273-289.
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenlander, K, & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology- a review of current data and future implications. *Neuropsychology*, 48 (10), 2789-810.
- van den Hout M, Muris P, Salemink E, Kindt M. (2001). Autobiographical memories become less vivid and emotional after eye movements. *Br J Clin Psychol*, 40:121-30
- van der Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME, Hopper JW, Hopper EK, Korn DL, Simpson WB (2007) A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry*, 68:37-46.
- Van der Kolk BA. (1987) *Psychological trauma*. Washington, DC American Psychiatric Press.

- Van der Kolk, B. a. (1994)The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. *Harvard Review of Psychiatry*, 1(5), 253–65.
- Van der Kolk, B. A., (2006). Clinical implications of neuroscience research in PTSD, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 277-293.
- Van Etten ML, Taylor S. (1998). Comparative efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Psychother*, 5:126–144.
- Venables, P.H., Christie, M.J., (1980) In: Martin, I., Venables, P.H. (Eds.), *Techniques in Psychophysiology*. John Wiley & Sons Ltd., London, pp. 3–67
- Vigot, R., (2003). Cerebellar long-term depression: A mechanism for learning and memory. *Medical Science (Paris)*, 19, 437-441.
- Vlahov, D., Galea, S., Ahern, J., Resnick, H. and Kilpatrick, D. (2004). Sustained increased consumption of cigarettes, alcohol, and marijuana among Manhattan residents after September 11, 2001. *American Journal of Public Health*, 94(2): 253–254.
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K., N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59, 1037-1050.
- Wager, T., Sylvester, C., Lacey, S., Nee, D., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage*, 27, 323-340.
- Wallin, D. J. (2009). *Psicoterapia e teoria dell'attaccamento*. Bologna: il Mulino.
- Ward, N. G., Doerr, H. O. & Storrie, M. C. (1983). Skin conductance: A potentially sensitive test for depression. *Psychiatry Research*, 10, 295-302.
- Waters, E., Corcoran, D., & Anafarta, M. (2005). Attachment, other relationships, and the theory that all good things go together. *Human Development*, 48(1-2), 80-84.
- Webb, S. J., Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W. W., Giedd, J., Dawson, G., & Dager, S. R. (2009). Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research – Neuroimaging*, 172, 61-67.
- Weiss, D. S. & Marmar, C. R. (1997). The Impact of Event Scale- Revised. In J. P. Wilson, & T. M. Keane (Eds.), *Assessing Psychological Trauma and PTSD: A Practitioner's Handbook*. New York: Guildford Press, 2, 168-189.

Wheeler, R. E., Davidson, R. J., & Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, 30, 82-89.

Wieser, M. J., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2009). Probing the attentional control theory in social anxiety: An emotional saccade task. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 9(3), 314-322.

William, R. W., & Herrup, K. (1998). The control of neuron number. *Annual Review of Neuroscience*, 11, 423- 453.

Williams, L.M., Phillips, M.L., Brammer, M.J., Skerrett, D., Lagopoulos, J., Rennie, C., Bahramali, H., Olivieri, G., David, A.S., Peduto, A., Gordon, E., (2001). Arousal dissociates amygdala and hippocampal fear responses: evidence from simultaneous fMRI and skin conductance recording. *NeuroImage* 14, 1070–1079.

Wolpaw, J. R., & Chen, X. Y. (2006). The cerebellum in maintenance of a motor skill: a hierarchy of brain and spinal cord plasticity underlies H-reflex conditioning. *Learning & memory*, 13(2), 208-215.

Wolpert, D. M. & Miall, R. C. (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural Netw.* 9: 1265-1279.

www.dsm5.org

Yanagisawa, K., Kashima, E. S., Moriya, H., Masui, K., Furutani, K., Nomura, M., Yoshida, H., Ura, M. (2013). Non-conscious neural regulation against morality concerns. *Neuroscience Letters*, 552, 35-39.

Yang, P., Wu, M. T., Hsu, C. C., & Ker, J. H. (2004). Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Neuroscience letters*, 370(1), 13-18.

Yeo, C. H. (1991). Cerebellum and classical conditioning of motor responses. *Ann. NY Acad. Sci*, 627, 292-304.

Yin, Y., Li, L., Jin, C., Hu, X., Duan, L., Eyler, L. T., ... & Zhang, Y. (2011). Abnormal baseline brain activity in posttraumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters*, 498(3), 185-189.

Yu, K. K., Cheung, C., Chua, S. E., & McAlonan, G. M. (2011). Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood meta-analysis of MRI studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36, 412-421.

Zajonc, R. B. (1980). Feeling and thinking: preferences need no inferences. *American psychologist*, 35, 151-175.

Zhu, J. N., Yung, W. H., Kwok-Chong Chow, B., Chan, Y. S., & Wang, J. J. (2006). The cerebellar-hypothalamic circuits: Potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Research Reviews*, 52(1)

Appendice

Questionari self report

POMS PROFILE OF MOOD STATES

Douglas McNair, Maurice Lorr, Leo F. Droppleman

Modulo autoscoring

Adattamento italiano di
M. Farnè, A. Sebellico, D. Gnugnoli, A. Corallo

Attenzione. Questo modulo è stampato in azzurro ed è formato da più fogli incollati fra di loro: ogni altra versione è contraffatta, NON LA UTILIZZI. La fotocopia è illegale, danneggia la ricerca e non garantisce il Suo diritto a svolgere un test valido ed attendibile.

Nome e cognome _____

Data di nascita _____ Sesso: M F

Titolo di studio:

Licenza elementare

Licenza media inferiore

Studente della media superiore

Licenza media superiore

Studente universitario

Laurea

Laura triennale

Laurea specialistica

Titoli postlaurea

Professione _____ Data prova _____

Istruzioni. Le seguente lista comprende sensazioni che tutti possiamo avere. Per favore, legga con attenzione ciascuna voce e contrassegni, tra le caselle poste alla destra di ogni voce, quella che meglio descrive come si è sentito/a nell'*ultima settimana*. I numeri nelle caselle hanno i seguenti valori:

0 = per nulla 1 = un poco 2 = una via di mezzo 3 = molto 4 = moltissimo

1. Teso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Solo, isolato dagli altri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Arrabbiato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	31. Avvilito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Stressato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	32. Scombussolato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Infelice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	33. Di buon umore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pieno di vita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	34. Amareggiato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Con le idee confuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35. Esaurito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Scontento di quello che ho fatto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	36. Ansioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Con un tremito diffuso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37. Pronto ad attaccar briga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Svogliato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	38. Di umore nero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Irritato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	39. Sfiduciato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Malinconico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	40. Indolente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Attivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	41. Ribelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Coi nervi a fior di pelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	42. Senza aiuto, abbandonato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Immusonito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	43. Annoiato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	44. Perplesso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Pieno di energia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	45. Pronto, in gamba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. In preda al panico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	46. Deluso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Senza speranza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	47. Furibondo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Rilassato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	48. Efficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Degno di disprezzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	49. Pieno di iniziativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Scontroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	50. Di cattivo umore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. A disagio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	51. Persona di poco valore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Irrequieto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	52. Smemorato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Incapace di concentrarmi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	53. Libero da preoccupazioni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Stanco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	54. Terrorizzato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Seccato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	55. Tormentato dai rimorsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Scoraggiato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	56. Forte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pieno di risentimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	57. Indeciso su cosa fare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Nervoso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	58. Frastornato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Scala di impatto dell'evento – rivista

(Impact of Event Scale – Revised; IES-R)

Daniel S. Weiss & Charles R. Marmar, 1996

Traduzione e adattamento di Michele Giannantonio

Nome e Cognome: _____

Codice (se richiesto): _____

Data: _____

Descriva brevemente l'evento traumatico: _____

Istruzioni: la seguente è una lista di difficoltà che le persone hanno talvolta in seguito ad eventi stressanti della vita. Legga per favore ogni frase ed indichi quanto l'ha coinvolta ognuna delle difficoltà in questione *relativamente agli ultimi sette giorni*.

Quanto è stato coinvolto da queste difficoltà?

⓪ = per niente, ① = un poco, ② = moderatamente, ③ = abbastanza, ④ = estremamente

1. Ogni cosa che me lo ricordava mi faceva vivere emozioni relative ad esso ⓪ ① ② ③ ④
2. Ho avuto difficoltà a restare addormentato ⓪ ① ② ③ ④
3. Altre cose hanno continuato a farmici pensare ⓪ ① ② ③ ④
4. Mi sono sentito irritabile ed arrabbiato ⓪ ① ② ③ ④
5. Ho evitato di lasciarmi sconvolgere quando ci ho pensato o
mi è stato ricordato ⓪ ① ② ③ ④
6. Ci ho pensato senza averne l'intenzione ⓪ ① ② ③ ④
7. Ho avuto la sensazione che non fosse successo o non fosse reale ⓪ ① ② ③ ④
8. Sono stato lontano da cose che potevano ricordarmelo ⓪ ① ② ③ ④
9. Le immagini di esso mi entravano nella mia mente all'improvviso ⓪ ① ② ③ ④
10. Sono stato nervoso e mi sono spaventato facilmente ⓪ ① ② ③ ④
11. Ho cercato di non pensarci ⓪ ① ② ③ ④

12. Sono stato consapevole di avere ancora molte emozioni su
di esso, ma non sono riuscito a gestirle ① ② ③ ④
13. Le mie emozioni riguardo ad esso sono state una specie
di intontimento ① ② ③ ④
14. Mi sono ritrovato a comportarmi o a provare emozioni come
se fossi ritornato indietro a quel momento ① ② ③ ④
15. Ho avuto difficoltà ad addormentarmi ① ② ③ ④
16. Ho provato ondate di forti emozioni relative ad esso ① ② ③ ④
17. Ho cercato di rimuoverlo dalla memoria ① ② ③ ④
18. Ho avuto difficoltà a concentrarmi ① ② ③ ④
19. Cose che me lo hanno fatto ricordare mi hanno provocato
reazioni fisiche come sudorazione, difficoltà a respirare, nausea
o accelerazione del cuore ① ② ③ ④
20. Ho fatto sogni su di esso ① ② ③ ④
21. Mi sono ritrovato ad essere guardingo e vigilante
rispetto all'ambiente o alle persone ① ② ③ ④
22. Ho cercato di non parlarne ① ② ③ ④

IES riadattato

Istruzioni: Ripensando all'evento appena ricordato, legga per favore attentamente ogni frase e indichi quanto rispecchia il suo stato d'animo attuale.

Quanto rispecchia il suo stato d'animo attuale?

0=per niente	1=un poco	2=moderatamente	3=abbastanza	4=estremamente
--------------	-----------	-----------------	--------------	----------------

1) Il ricordo di quest'evento mi porta a vivere emozioni spiacevoli.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2) Il ripensare a quest'evento mi fa sentire irritabile e arrabbiato.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

3) Cerco di evitare di lasciarmi sconvolgere quando ci penso o mi viene ricordato.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

4) Ripensando a quest'evento ho la sensazione che non sia mai successo/non sia reale

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

5) Ora che ripenso le immagini dell'evento mi entrano nella mente nitide e all'improvviso.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

6) Mi sento nervoso e spaventato.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

7) Mi viene da non pensarci.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

8) Fatico a gestire le emozioni su di esso.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

9) Le mie emozioni riguardo a esso sono una specie di intontimento.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

10) Provo emozioni come se fossi tornato indietro a quel momento.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

11) Mi verrebbe da cercare di rimuoverlo dalla memoria.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

12) In questo momento mi sembra di avere difficoltà a concentrarmi.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

13) Se mi concentro sul corpo noto modifiche fisiche come sudorazione, difficoltà a respirare, nausea o accelerazione del battito cardiaco.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

14) Non ho voglia di parlarne.

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Leonard R. Derogatis



QUESTIONARIO

Adattamento italiano a cura di
Irene Sarno, Emanuele Preti, Antonio Prunas e Fabio Madeddu

Attenzione. Questo libretto è stampato in azzurro: ogni altra versione è contraffatta, NON LA UTILIZZI. La fotocopia è illegale, danneggia la ricerca e non garantisce il Suo diritto a svolgere un test valido e attendibile.

Nome e cognome _____
Età _____ Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Data della prova _____
Titolo di studio _____

ISTRUZIONI

Prima di consegnarLe il questionario, vorremmo fornire alcune indicazioni e istruzioni relative alla sua compilazione.

Le verranno proposti alcuni problemi che possono talvolta affliggere le persone.

Le chiediamo di leggere con attenzione ciascuna affermazione e segnare la casella che meglio descrive

CON QUALE INTENSITÀ NE HA SOFFERTO NEGLI ULTIMI 7 GIORNI, OGGI COMPRESO.

Per rispondere, deve utilizzare la scala proposta, così composta:

- 1 = Per niente
- 2 = Poco
- 3 = Moderatamente
- 4 = Molto
- 5 = Moltissimo

In questo test non ci sono risposte giuste o sbagliate; ognuno di noi presenta un quadro peculiare di problemi e difficoltà.

La preghiamo pertanto di rispondere con la massima sincerità e di prestare attenzione a non tralasciare alcuna risposta.

Se ha domande, chieda pure ora.

Se non ha domande, volti pagina e inizi a rispondere.

Con quale intensità ne ha sofferto negli ultimi 7 giorni, oggi compreso?

1 = Per niente

2 = Poco

3 = Moderatamente

4 = Molto

5 = Moltissimo

1. Mal di testa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Nervosismo o agitazione interna	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Pensieri sgradevoli che si ripetono	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Sensazione di svenimento o di vertigine	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Perdita dell'interesse o del piacere sessuale.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Tendenza a criticare gli altri.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Convinzione che qualcun altro possa controllare i suoi pensieri.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Sensazione che gli altri siano responsabili della maggior parte dei suoi problemi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Difficoltà a ricordare le cose	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Preoccupazioni per la sua negligenza o trascuratezza	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Sentirsi facilmente infastidito o irritato.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Dolori al cuore o al petto	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. Paura degli spazi aperti o delle strade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. Sentirsi debole o fiacco.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Idee di togliersi la vita	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Udire voci che le altre persone non odono	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Tremori.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Sensazione di non potersi fidare della maggior parte delle persone.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Scarso appetito.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Facilità al pianto	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Sentirsi intimidito o a disagio con l'altro sesso.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Sensazione di essere preso in trappola.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23. Paure improvvise senza ragione.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. Scatti di ira incontrollabili	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25. Paura di uscire di casa da solo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26. Attribuirsi la colpa di tutto.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
27. Dolori alla bassa schiena.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28. Senso di incapacità a portare a termine le cose	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
29. Sentirsi solo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. Sentirsi giù di morale.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. Preoccuparsi eccessivamente per qualsiasi cosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. Mancanza di interesse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
33. Senso di paura.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34. Sentirsi facilmente ferito o offeso.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. Convinzione che gli altri percepiscano i suoi pensieri	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. Sensazione di non trovare comprensione o simpatia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
37. Sensazione che gli altri le siano ostili o la abbiano in antipatia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
38. Dover fare le cose molto lentamente.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
39. Palpitazioni o sentirsi il cuore in gola.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Con quale intensità ne ha sofferto negli ultimi 7 giorni, oggi compreso?

1 = Per niente

2 = Poco

3 = Moderatamente

4 = Molto

5 = Moltissimo

40. Senso di nausea o mal di stomaco.....	1	2	3	4	5
41. Sentirsi inferiore agli altri	1	2	3	4	5
42. Dolori muscolari	1	2	3	4	5
43. Sensazione che gli altri la osservino o parlino di lei.....	1	2	3	4	5
44. Difficoltà ad addormentarsi	1	2	3	4	5
45. Bisogno di controllare ripetutamente ciò che fa	1	2	3	4	5
46. Difficoltà a prendere decisioni	1	2	3	4	5
47. Paura di viaggiare in autobus, in metropolitana o in treno	1	2	3	4	5
48. Sentirsi senza fiato.....	1	2	3	4	5
49. Vampate di calore o brividi di freddo.....	1	2	3	4	5
50. Necessità di evitare certi oggetti, luoghi o attività perché la spaventano	1	2	3	4	5
51. Senso di vuoto mentale.....	1	2	3	4	5
52. Intorpidimento o formicolio di alcune parti del corpo	1	2	3	4	5
53. Nodo alla gola.....	1	2	3	4	5
54. Guardare al futuro senza speranza.....	1	2	3	4	5
55. Difficoltà a concentrarsi	1	2	3	4	5
56. Senso di debolezza in qualche parte del corpo.....	1	2	3	4	5
57. Sentirsi teso o sulle spine.....	1	2	3	4	5
58. Senso di pesantezza alle braccia o alle gambe	1	2	3	4	5
59. Idee di morte o di morire	1	2	3	4	5
60. Mangiare troppo	1	2	3	4	5
61. Senso di disagio quando la gente la guarda o parla di lei.....	1	2	3	4	5
62. Avere dei pensieri che non sono suoi.....	1	2	3	4	5
63. Sentire l'impulso di colpire, ferire o fare male a qualcuno.....	1	2	3	4	5
64. Svegliarsi presto al mattino.....	1	2	3	4	5
65. Avere bisogno di ripetere lo stesso atto come toccare, contare, lavarsi le mani, ecc....	1	2	3	4	5
66. Sonno inquieto o disturbato.....	1	2	3	4	5
67. Sentire l'impulso di rompere o spaccare oggetti.....	1	2	3	4	5
68. Avere idee o credenze che gli altri non condividono	1	2	3	4	5
69. Sentirsi penosamente imbarazzato in presenza di altri.....	1	2	3	4	5
70. Sentirsi a disagio tra la folla come nei negozi, al cinema, ecc.	1	2	3	4	5
71. Sensazione che tutto richieda uno sforzo.....	1	2	3	4	5
72. Momenti di terrore e di panico	1	2	3	4	5
73. Sentirsi a disagio quando mangia o beve in presenza di altri.....	1	2	3	4	5
74. Ingaggiare frequenti discussioni.....	1	2	3	4	5
75. Sentirsi a disagio quando è solo	1	2	3	4	5
76. Idea che gli altri non apprezzino nella giusta misura i suoi successi	1	2	3	4	5
77. Sentirsi solo e triste anche in compagnia.....	1	2	3	4	5
78. Senso di irrequietezza tanto da non potere stare seduto tranquillo.....	1	2	3	4	5

Con quale intensità ne ha sofferto negli ultimi 7 giorni, oggi compreso?

1 = Per niente 2 = Poco 3 = Moderatamente 4 = Molto 5 = Moltissimo

- | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 79. Sentimenti di inutilità | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 80. Presentimento che debba accaderle qualcosa di spiacevole..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 81. Urlare o scagliare oggetti..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 82. Avere paura di svenire davanti agli altri | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 83. Impressione che gli altri possano approfittare di lei, se lei glielo permette..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 84. Pensieri sul sesso che la affliggono..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 85. Idea di dover scontare i propri peccati | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 86. Pensieri e immagini di natura spaventosa | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 87. Pensiero di avere una grave malattia fisica..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 88. Non sentirsi mai vicino alle altre persone..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 89. Sentirsi in colpa | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 90. Idea che qualche cosa non vada bene nella sua mente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Finito di stampare nel mese di aprile 2011
presso Giunti Industrie Grafiche S.p.A. - Stabilimento di Prato