

UNA RASSEGNA SUL SUBSTRATO NEURONALE DEL SENSO DI COLPA, DEL DISGUSTO E DELL'INTENZIONALITÀ NEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Barbara Basile^{o*}

^o Scuola di Psicoterapia Cognitiva, Roma

^{*}Laboratorio di Neuroimmagini, Fondazione Santa Lucia, Roma

Corrispondenza

Barbara Basile

Associazione di Psicoterapia cognitiva, Viale Castro Pretorio 116, 00185 Roma

Email: basile_barbara@yahoo.it oppure barbara.basile@ordinepsicologiveneto.it

Riassunto

Negli ultimi decenni si sono sviluppate molteplici ed innovative tecniche di neuroimmagine. Queste includono metodiche di *imaging* funzionale, che permettono di indagare cosa accade nel cervello a riposo o mentre esso è coinvolto in un compito emotivo o cognitivo, e tecniche strutturali che permettono di misurare l'organizzazione strutturale del cervello, analizzandone gli aspetti micro- e macro-strutturali. Le metodiche di *neuroimaging* sono state applicate nello studio del funzionamento cerebrale sia negli individui sani che in popolazioni cliniche.

Lo scopo di questo articolo consiste nel riportare le evidenze, presenti ad oggi in letteratura, sui meccanismi neurobiologici sottostanti ad alcuni dei principali processi emotivi e cognitivi coinvolti nel disturbo ossessivo compulsivo (DOC). Chi soffre di un DOC è particolarmente sensibile alle emozioni di disgusto e di colpa (in particolare quella morale) e presenta delle difficoltà nell'esecuzione di alcune funzioni cognitive coinvolte nel monitoraggio, nel controllo e nell'inibizione del comportamento. Verranno riportate le ricerche che hanno indagato i meccanismi neurobiologici alla base dei principali ingredienti emotivi e cognitivi del disturbo, che si sono avvalse delle tecniche di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), di Tomografia ad emissione di Positroni (PET), di Morfometria basata sui Voxel (VBM) e *l'imaging* con tensore di diffusione (DTI).

La letteratura riporta un particolare coinvolgimento del circuito fronto-parieto-sotto-corticale, includendo aree frontali, che si estendono al giro del cingolo e all'insula, implicate nell'elaborazione delle emozioni di disgusto e colpa, nel monitoraggio delle azioni, nella detenzione dell'errore e nel prendere decisioni, e regioni come i gangli della base, che, estendendosi sino ai lobi parietali (i.e., aree motorie e pre-motorie), sono coinvolte nella selezione, correzione e inibizione del comportamento. Alcuni dati, infine, mostrano una modificazione all'interno del circuito neuronale identificato, in seguito a interventi farmacologici o psicoterapeutici efficaci.

Nella parte conclusiva dell'articolo, oltre alla presentazione dei limiti delle metodiche di neuroimmagine, viene suggerito che le eventuali anomalie funzionali e strutturali rilevate nel cervello dei pazienti ossessivi non dipendono necessariamente da un deficit neuronale, ma che le differenze rispetto agli individui sani, potrebbero dipendere da una iper-funzionalità in alcuni processi emotivi (i.e., disgusto o colpa) o cognitivi (i.e., inibizione comportamentale) propria degli ossessivi. Infine, è importante ricordare, che, sebbene le tecniche di *neuroimaging* ci aiutano a identificare e localizzare la sede nel cervello in cui un processo mentale ha luogo, questo non implica automaticamente la comprensione dei suoi meccanismi.

Parole chiave: DOC, neuroimmagini, colpa, disgusto, intenzionalità, elaborazione delle emozioni

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS UNDERLYING ABNORMAL PROCESSING OF GUILT, DISGUST AND INTENTIONALITY IN OCD: A REVIEW

Abstract

Many different and innovative neuroimaging techniques have been developed in the last decades. Functional neuroimaging allows detecting what is happening in our brain at rest or while performing a specific cognitive or emotional task, while structural methods are concerned with the physical organization of the brain, considering both micro- and macro-structural aspects. Neuroimaging techniques have been applied to healthy subjects, as well as to clinical populations.

In this review we want to provide some neurobiological evidence on the cerebral mechanisms underlying some key aspects involved in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). More in detail, patients suffering from OCD are particularly sensitive to guilt and disgust emotion. Further, OCD patients also show impairment in the ability to consciously control, or inhibit, specific behaviours, resulting in compulsive acting. Different imaging techniques have been considered, studying both functional (i.e., task-related and resting-state functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI, Positron Emission Tomography, PET) and structural (Voxel Based Morphometry, VBM, and Diffusion Tensor Imaging, DTI) aspects of OCD brains.

Overall, neuroimaging studies suggest that the fronto-parietal-subcortical circuit, including both cortical regions as well as some inter-connecting fibers, is affected in OCD. Taken together, these findings show more frontal regions, extending to the insular cortices, to be involved, in moral guilt and disgust processing, in action monitoring, error detection and decision making, and midbrain regions, such as the basal ganglia, extending to more parietal regions (i.e., motor and premotor areas), to be involved in movement selection, correction and inhibition and in intentionality. Finally, some imaging findings show a neuronal modification in patients' brain after successful treatment interventions (i.e., medication or psychotherapeutic).

In the last section of the manuscript limits of neuroimaging methods and alternative hypothetical explanations of imaging findings are discussed. Neuronal differences observed in the brain of OCD patients do not necessarily rely on a neuronal deficit, but, instead, differences with healthy individuals might rely on patients' hyper-functionality in specific emotional (i.e., disgust and guilt processing) or cognitive processes (i.e., behavioral inhibition). Finally, one must bear in mind that neuroimaging findings play a role in the identification and localization of brain regions that are involved in specific mental processes, but such knowledge does not necessarily imply a comprehension of the underlying mechanisms of such processes.

Key words: OCD, neuroimaging, guilt, disgust, intentionality, emotional processing

Introduzione

Le ultime decadi hanno assistito a un nuovo e continuo fiorire e proliferare di metodiche in grado di offrire, *in vivo*, una panoramica dettagliata di quello che accade nel cervello, dal punto di vista funzionale e strutturale. Le così dette “tecniche di *neuroimaging*”, come la Risonanza Magnetica Funzionale (MRI), la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) o l'*Imaging* con Tensore di Diffusione (DTI), permettono di studiare l'attività cerebrale e il suo metabolismo a riposo o durante lo svolgimento di un compito e consentono l'acquisizione di informazioni sulla morfologia del cervello e sulle sue connessioni strutturali. Queste metodiche contribuiscono alla comprensione dei meccanismi cerebrali, e della loro evoluzione nel tempo, in individui sani e in popolazioni cliniche.

D'altra parte, il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è uno tra i disturbi psicologici più frequenti, manifestando una prevalenza che varia dall'1 al 4% (Abramowitz et al. 2008). Tralasciamo, in questa sede, le caratteristiche nosografiche del disturbo, focalizzandoci, invece, su alcuni degli elementi, emotivi e cognitivi, più rilevanti nel disturbo, con l'obiettivo di

esaminare i dati di *neuroimaging* ad oggi pubblicati, relativi al substrato neuro-biologico di questi ingredienti chiave del DOC.

L'utilità dei dati provenienti dalle ricerche sul cervello può avere un ruolo nella comprensione del disturbo e nel facilitare la diagnosi differenziale tra il DOC e altre patologie neuropsichiatriche, come, ad esempio, il disturbo da Tic, la Sindrome di Tourette (ST) o la Demenza Fronto-Temporale (DFT), che ne condividono alcuni aspetti sintomatologici. In ambito clinico, infatti, si possono incontrare delle difficoltà nel discriminare tra loro questi disturbi, e tale difficoltà può dipendere da un'apparente sovrapposizione di alcuni comportamenti compulsivo-ritualistici, trasversalmente presenti nelle diverse patologie.

Come è noto ad ogni buon terapeuta cognitivo-comportamentale (TCC), in psicologia clinica è fondamentale approfondire con il paziente gli aspetti emotivi, cognitivi e motivazionali che sottostanno alle manifestazioni comportamentali osservabili nel paziente. L'individuo che soffre di DOC, infatti, è motivato e guidato da scopi precisi, molto ben articolati nella sua mente, ed è caratterizzato da aspetti emotivi e cognitivi, che non sono presenti nelle altre patologie, pur apparentemente condividendone la sintomatologia (Abramowitz et al. 2008). Il profilo emotivo del DOC è caratterizzato da una grande sensibilità al disgusto (Berle e Philips 2006) e al senso di colpa (Mancini e Gangemi 2011; Basile et al. 2013), emozioni che motivano l'individuo a mettere in atto compulsioni, volte a ridurre l'ansia. Inoltre, spesso, nella vita dei pazienti ossessivi sono presenti episodi specifici (i.e., eventi traumatici) o condizioni familiari (i.e., iper-responsabilizzazione del bambino o presenza di un genitore con sintomatologia simile, anche sub-clinica), legati a tali vissuti emotivi, che possono aver favorito lo sviluppo del disturbo. Oltre agli aspetti emotivi, nel DOC possono essere presenti processi cognitivi disfunzionali, come la difficoltà a inibire/controllare i comportamenti o ad effettuare delle scelte (Chamberlain et al. 2005).

L'obiettivo di questa rassegna consiste nel riportare le evidenze neuro-scientifiche relative agli studi che hanno indagato le differenze cerebrali (a livello funzionale e strutturale) tra pazienti affetti da DOC e individui sani, concentrandosi sugli stati emotivi e sui processi cognitivo-motivazionali coinvolti nel disturbo. A questo scopo è stata eseguita una ricerca su PubMed/MEDLINE e PsycINFO associando la dicitura "disturbo ossessivo compulsivo" alle seguenti parole chiave: elaborazione emotiva, disgusto, colpa, moralità, intenzionalità, funzioni esecutive, neuroimmagini, PET, fMRI, RS-fMRI, VBM, DTI, sostanza bianca, sostanza grigia, connettività funzionale, connettività strutturale, insula, gangli della base, corteccia orbito-frontale, circuito fronto-striato, tutte indicate in lingua inglese. I lavori inclusi nella rassegna sono datati entro la fine dell'anno 2015.

Tecniche di *neuroimaging* funzionale nel DOC

L'applicazione delle tecniche di *neuroimaging* funzionale al DOC si è concentrata sullo studio dei meccanismi neuronali alla base dell'elaborazione emotiva e di specifiche abilità cognitive. Partendo dalla larga mole di dati clinici che dimostrano la presenza di una elevata sensibilità e propensione al disgusto nei pazienti ossessivi (Berle e Philips 2006; sensibilità più elevata in pazienti con ossessioni da contaminazione e a contenuto religioso), lo studio del *processing* emozionale si è focalizzato soprattutto sui correlati anatomico-funzionali di questa emozione. Sperimentalmente, lo studio di un'emozione avviene principalmente attraverso la somministrazione di stimoli (visivi o olfattivi), durante la quale viene rilevata l'attività cerebrale del soggetto posizionato all'interno dell'apparecchiatura (i.e., scanner della MRI).

L'applicazione di questi paradigmi su individui sani durante l'elaborazione del disgusto ha mostrato il coinvolgimento di specifiche aree cerebrali, tra cui l'insula, i gangli della base (GB) e la corteccia parietale (Phillips et al. 2003). Nella somministrazione di stimoli disgustosi a pazienti ossessivi, invece, sono state osservate risposte emotive e attivazioni cerebrali esagerate proprio in quelle aree normalmente attivate durante l'elaborazione del disgusto nelle persone sane (i.e., l'insula, le corteccie orbito- e pre-frontale, il giro paraippocampale e il nucleo caudato, una struttura dei GB; Shapira et al. 2003). In un recentissimo studio (Berlin et al. 2015), pazienti DOC con sintomi da contaminazione mostravano una maggiore attività cerebrale nell'insula, nel putamen (parte dei GB) e nel precuneo, durante l'inibizione di stimoli volti a evocare disgusto (e paura), durante un compito di inibizione *go/no go*. Gli autori spiegano che, probabilmente, i pazienti ossessivi richiedono un maggior coinvolgimento di queste aree per controllare l'influenza emotiva durante un compito di inibizione comportamentale/cognitiva, rispetto ai sani. Infine, in uno studio pilota che ha usato il Real-time fMRI (Buyukturkoglu et al. 2015), è stato rilevato che, dopo un adeguato training di inibizione emotiva, i 5 pazienti DOC reclutati avevano imparato a regolare/inibire l'intensità dell'attività cerebrale nell'insula, durante l'elaborazione di stimoli disgustosi.

Oltre al disgusto, i pazienti con DOC mostrano una specifica sensibilità all'emozione di colpa, e, in particolare, a una colpa di tipo deontologico (Basile et al. 2013; Mancini e Gangemi 2011). Quest'ultima deriva dalla trasgressione di norme morali interiorizzate, e si distingue, ad esempio, da una colpa di tipo altruistico, meglio nota come "colpa del sopravvissuto" (riportata dai sopravvissuti all'Olocausto o dai superstiti di tragedie aeree), che, invece, origina dalla consapevolezza di essere stati favoriti dalla sorte, ma, alle spese di qualcun altro che, invece, è stato ingiustamente penalizzato. Il substrato neuronale del senso di colpa negli individui sani, senza la considerazione di eventuali sotto-tipi di questa emozione, coinvolge un circuito cerebrale che interessa aree corticali e sotto-corticali (i.e., la corteccia anteriore e posteriore del cingolo, l'insula, la corteccia pre-frontale e il solco temporale superiore) (Shin et al. 2000; Takahashi et al. 2004). Recentemente, una ricerca fMRI (Basile et al. 2011) che ha coinvolto una ventina di individui sani, ha evidenziato che tipi di colpa diversi (i.e., colpa deontologica e altruistica) coinvolgono aree cerebrali differenti. In particolare, una colpa di tipo deontologico attiverrebbe la corteccia del cingolo anteriore e l'insula, mentre una colpa di tipo altruistico coinvolgerebbe regioni più pre-frontali, comunemente coinvolte nell'empatia e nella lettura della mente altrui (Shallice 2001). Inoltre, è interessante notare come il substrato neuronale coinvolto nell'elaborazione della colpa deontologica condivida un pattern cerebrale simile a quello osservato nell'elaborazione del disgusto. Entrambe le emozioni, infatti, attivano l'insula (una delle parti limbiche emotive più primitive del cervello) e, di fatti, diversi autori (vedi Rozin et al. 2000) hanno spiegato come il disgusto, nella sua accezione socio-morale, presenti un alone emotivo-cognitivo e comportamentale simile a quello della colpa deontologica. Analogamente, la colpa deontologica si può associare ed evocare un disgusto di tipo "morale". In un altro studio fMRI (Basile et al. 2013) è stato indagato il substrato neuronale dei due tipi di colpa citati in un gruppo di pazienti ossessivi, confermando la presenza di una risposta cerebrale anomala solamente durante l'elaborazione della colpa deontologica (di nuovo, con un specifico coinvolgimento dell'insula), ma non di quella altruistica, per cui non si sono rilevate differenze nell'attivazione cerebrale tra i sani e i pazienti. Questo risultato si aggiunge a una serie di dati clinici che hanno dimostrato la specifica sensibilità dei pazienti ossessivi alla colpa deontologica e a tematiche di tipo morale (Mancini e Gangemi 2011; Franklin et al. 2009). In un ultimo studio fMRI, Hennig-Fast e collaboratori (2015) hanno indagato i correlati neurali della colpa

generica, e della vergogna, in un campione di 20 pazienti ossessivi (tramite l'utilizzo di frasi attivanti). I risultati hanno mostrato che all'elaborazione della colpa, corrispondeva una ipoattivazione nel cingolo anteriore, con una concomitante aumentata riposta neuronale nelle aree fronto-temporali e limbiche, solo nei pazienti. Contrariamente allo studio precedente, non è stato rilevato alcun-coinvolgimento specifico dell'insula.

D'altra parte, il DOC è caratterizzato anche da specifiche peculiarità nel funzionamento cognitivo (Abramowitz 2008). Gli individui ossessivi possono differire da quelli sani nel prendere decisioni, nel pianificare e monitorare le informazioni, nell'inibire e controllare il comportamento e nello *set-shifting* (la capacità di alternare l'attenzione). Queste differenze, non necessariamente indice di malfunzionamento, possono essere alla base della difficoltà dei pazienti di inibire e interrompere i comportamenti compulsivi che, comunemente, seguono i pensieri ossessivi. Se negli individui sani lo svolgimento di questo tipo di funzioni cognitive attiva le regioni del circuito fronto-parieto-cerebellare (Nowrangi et al. 2014), nei pazienti con DOC si osserva un'attivazione diversa in alcune aree del medesimo *network* (i.e., le corteccie orbito- e pre-frontali, il cingolo anteriore, la corteccia parietale e i GB) (Kuelz et al. 2004). Il circuito fronto-parieto-cerebellare include aree specializzate nell'elaborazione degli aspetti emotivi coinvolti in alcuni processi cognitivi. Ad esempio, i concetti di punizione e rinforzo, o quello di valutazione del rischio, che vengono raffigurati nella nostra mente quando prendiamo delle decisioni, coinvolgono regioni cerebrali implicate nella motivazione e nel controllo motorio, e possono essere alla base dei comportamenti compulsivi. Lo studio dei processi cognitivi nei pazienti con DOC non ha rivelato sempre dati univoci. In una rassegna, Kuelz (2004) riepiloga la contraddittorietà dei risultati ottenuti nello studio del *processing* cognitivo nel disturbo ossessivo. Tale confusione può dipendere dalla eterogeneità delle numerose funzioni cognitive indagate (per cui non sempre i risultati dei vari studi sono sovrapponibili) e dalla frequente comorbilità tra DOC e altre patologie ansiose o neuropsichiatriche (i.e., Tic, ST) che possono contribuire alla rilevazione di anomalie neuronali che non sono attribuibili alla sintomatologia ossessiva *tout court*.

Una decina di anni dopo lo sviluppo delle metodiche di fMRI, a fianco degli studi sull'attività cerebrale durante lo svolgimento di un compito specifico, sono stati identificati dei pattern specifici di attivazione cerebrale durante lo stato di riposo. Negli studi sul *Resting State* (RS), la connettività funzionale (FC) si riferisce all'attività neuronale sincrona in regioni del cervello anatomicamente distinte (Biswal et al. 1995; Lowe et al. 2000), che sono ipotizzate cooperare in specifiche funzioni (per esempio, in processi cognitivi, sensoriali o motori). Anomalie nella FC di queste reti neuronali si possono riscontrare in patologie sia neurologiche che psichiatriche. La maggior parte degli studi di RS è concentrata sul *default-mode network* (DMN), che coinvolge il cingolo posteriore, il precuneo, le corteccie parietali inferiori e quelle pre-frontali mediali) che riflette un'attività cognitiva di fondo, che include il fantasticare e il rimuginare (Gusnard et al. 2001). L'applicazione del metodo del RS-fMRI a pazienti ossessivi ha evidenziato una FC diversa nei pazienti, rispetto a quella dei sani, all'interno del DMN (Jang et al. 2010). Inoltre, un'associazione significativa è stata osservata tra i parametri di FC in alcune aree del DMN (i.e., cingolo e precuneo) e l'intensità della sintomatologia relativa ai pensieri ossessivi a contenuto sessuale-religioso (Harrison et al. 2012).

In conclusione, gli studi di *imaging* funzionale hanno mostrato che i meccanismi neuronali alla base di alcuni ingredienti emotivi e cognitivi rilevanti nel DOC (i.e., propensione al disgusto, sensibilità alla colpa deontologica e alcune funzioni cognitive coinvolte nell'eventuale inibizione di comportamenti compulsivi), sono diversi rispetto a quelli degli individui sani, con un particolare coinvolgimento del *network* fronto-parieto-sotto-corticale.

Tecniche di *neuroimaging* strutturale nel DOC

A fianco delle rilevazioni dell'attività cerebrale funzionale, si sono sviluppate delle tecniche di tipo quantitativo che permettono di misurare i parametri relativi alla sostanza grigia (*gray matter*, GM) e bianca (*white matter*, WM) che possono rispecchiare eventuali danni patologici a livello macro- e microscopico.

La Morfometria basata sui *Voxel* (VBM), una delle prime tecniche di analisi quantitative, permette di misurare i volumi di GM, fornendo indicazioni sulla presenza di eventuali differenze volumetriche o di densità della GM. La VBM applicata a pazienti con DOC ha evidenziato livelli di atrofia maggiori, o in altri casi inferiori, nei pazienti, rispetto ai sani, in diverse aree del circuito fronto-parieto-sotto-corticale (i.e., corteccia orbito- e pre-frontali, cingolo anteriore, nucleo caudato e lobo parietale; Radua et al. 2010). Uno studio VBM ha rilevato una forte correlazione tra la gravità dei sintomi ossessivi e il volume dei GB (Radua et al. 2010). Una tecnica quantitativa più recente, *l'imaging* con tensore di diffusione (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI), con le sue diverse applicazioni, permette di avere informazioni sulle dimensioni, la morfologia e l'orientamento delle strutture cerebrali e, in particolare, della sostanza bianca. La DTI si basa sul fenomeno fisico della diffusione e consente di rilevare il movimento microscopico delle molecole d'acqua che compongono i tessuti biologici. Studi che si sono avvalsi di questa metodica applicata al DOC hanno permesso di rilevare incrementi, o a volte riduzioni, nella connettività strutturale, in diversi fasci e fibre del cervello. Nello specifico, anomalie negli indici di diffusione sono stati osservati nelle fibre che collegano tra loro le regioni frontali, parietali e temporali (i.e., il cingolo) e i due emisferi cerebrali (i.e., il corpo calloso; Koch et al. 2014).

In generale, sebbene gli studi di tipo quantitativo non permettano una diretta associazione tra una funzione emotiva o cognitiva e l'eventuale modificazione strutturale, i dati ottenuti a oggi, supportano i dati funzionali, confermando uno specifico coinvolgimento delle aree del circuito fronto-parieto-sotto-corticale nella sintomatologia ossessiva.

Evidenze sulle modificazioni neuro-biologiche in seguito al trattamento del DOC

Le tecniche di *neuroimaging*, sia funzionali che strutturali, sono state utilizzate anche per studiare eventuali modifiche cerebrali in pazienti affetti da specifiche patologie, a seguito di interventi psicoterapici o farmacologici. Lo studio di questi cambiamenti cerebrali permette di comprendere i meccanismi di organizzazione neuronale in seguito ad interventi efficaci. Applicato al DOC, alcuni studi hanno rilevato delle modifiche neuronali in seguito a trattamenti farmacologici efficaci (Shin et al. 2013). Alcuni studi PET e fMRI (Baxter et al. 1992; Schwartz et al. 1996; Nakao et al. 2005) hanno mostrato che, in seguito ad un intervento psicoterapico cognitivo-comportamentale (CC) o farmacologico (i.e., con fluvoxamina) efficace, è stata osservata una attivazione neuronale simile a quella dei soggetti sani di controllo (vedi Linden 2006; Brooks e Stein 2015, per una rassegna).

Più nello specifico, uno studio fMRI (Morgiè et al. 2014) ha rilevato una riduzione (rispetto alla fase di pre-trattamento) dell'attività cerebrale nel cingolo anteriore e nella corteccia orbito-frontale durante l'esposizione a stimoli ossessivi, in un gruppo di pazienti DOC, in seguito al miglioramento sintomatologico associato ad un intervento di TCC durato 3 mesi, basato sull'esposizione e prevenzione della risposta (ERP). Sulla stessa linea, Olatunji e collaboratori (2013) hanno osservato un'associazione significativa tra il livello di efficacia della risposta ad un trattamento TCC e l'intensità dell'attività neuronale in alcune aree limbiche, durante l'esposizione a stimoli ossessivi. Gli autori hanno ipotizzato che chi attiva i circuiti limbici

durante l'elaborazione di stimoli ha più probabilità di ottenere benefici da un intervento TCC, rispetto a chi, invece, mostra una maggiore risposta nella corteccia prefrontale, solitamente coinvolta nel controllo cognitivo, e quindi responsabile dell'inibizione nell'elaborazione della paura. Infine, in un altro lavoro fMRI di Freyer (2011) l'attivazione neuronale durante un compito di "apprendimento invertito", associata ad una ridotta attività nella corteccia orbito-frontale e nel nucleo caudato prima dell'intervento TCC, si normalizzava (tornando ai livelli dei soggetti di controllo), dopo il trattamento.

In relazione alle modificazioni successive ad interventi farmacologici, uno studio quantitativo di DTI (Yoo et al. 2007), ha rilevato che pazienti ossessivi, che avevano dei livelli di anisotropia frazionaria (un indice che rispecchia il livello di diffusione delle molecole di acqua nelle fibre e nei fasci della WM) all'interno del corpo calloso più elevati rispetto ai sani, mostravano una riduzione di tale indice, con un ri-allineamento rispetto ai valori rilevati nei controlli, in seguito a un trattamento di 12 settimane con citalopram.

Nell'ambito della cura del DOC, l'individuazione di possibili predittori di efficacia di un trattamento può avere un ruolo nell'identificare il trattamento elettivo per specifici tipi di pazienti. Ad esempio, in uno studio PET, Brody e collaboratori (1998) hanno osservato che pazienti ossessivi con due livelli di attività metabolici diversi nella corteccia orbito-frontale rispondevano in modo più o meno efficace a un intervento psicoterapico (i.e., TCC) e a uno farmacologico (i.e., fluvoxamina), in base al livello di metabolismo cerebrale. Lo stesso dato è stato replicato da Saxena e collaboratori (1999).

L'applicazione delle metodiche di *neuroimaging* allo studio delle modificazioni cerebrali in seguito ad interventi psicoterapeutici o farmacologici efficaci (individualmente o combinati, Porto et al. 2009) può avere un ruolo nella ulteriore comprensione dei meccanismi neurobiologici che sottostanno ad alcuni dei processi emotivi e cognitivi chiave del DOC. Sarebbe auspicabile, come suggerisce Holmes (2014), integrare i dati provenienti dalle neuroscienze con quelli della psicologia clinica, in modo da integrare le due discipline al fine di migliorare la comprensione dell'effetto dei trattamenti psicoterapici sul cervello dei pazienti. In questo modo si potrebbero *veramente* cercare di comprendere i risvolti di questi dati nella pratica clinica, ad esempio utilizzando le tecniche a disposizione nella guida dell'intervento elettivo per il singolo paziente.

Conclusioni

I dati a oggi disponibili hanno individuato nelle aree del circuito fronto-parieto-sotto-corticale il substrato neurobiologico di alcuni degli aspetti principali dei sintomi ossessivi. In questo lavoro di rassegna ci siamo focalizzati sui meccanismi neurobiologici alla base dell'emozione di disgusto e colpa e di alcuni aspetti cognitivi che sono alla base del DOC. Il contributo delle neuroscienze ha un ruolo nella comprensione dei meccanismi cerebrali che sottendono ai nostri processi emotivi e cognitivi, tuttavia è importante ricordare che una semplice "cartografia" cerebrale, che spiega "*dove*" certi processi mentali hanno luogo, non è sufficiente per "*spiegare*" *tout court* i processi sottesi al funzionamento psichico (Castelfranchi 2015). È evidente che qualunque fenomeno psicologico o mentale abbia un corrispettivo neurale e che, di conseguenza, i due piani (i.e., mentale e neurale) rappresentano semplicemente piani diversi di descrizione di uno stesso fenomeno (Mancini 2015). L'identificazione di un network cerebrale specifico non è sufficiente per spiegare la *modalità* con cui le informazioni (che siano emozioni o processi cognitivi) vengono elaborate, ma permette unicamente di descrivere e localizzare nel cervello le sedi di questi processi. Nel caso di una patologia come il DOC, le neuroscienze non ci permettono

di spiegare *perché o come mai* una persona che soffre di questo disturbo attribuisce un maggiore peso morale, o provi un senso di colpa o livelli di disgusto, maggiori rispetto a un individuo sano.

A questo proposito, un aspetto importante riguarda l'entità delle differenze neuronali rilevate negli studi di *neuroimaging* tra pazienti ossessivi e individui sani e l'origine di tali peculiarità. Le differenze cerebrali osservate nei pazienti ossessivi sono la conseguenza del malfunzionamento psicologico o, invece, il risultato di una patologia organica? La chiarificazione della distinzione tra psicopatologia e neuropatologia (i.e., disturbi della motilità, della sensibilità, dell'equilibrio, del linguaggio, ecc.) ha un ruolo centrale per cercare di rispondere a questo quesito. A nostro avviso, i disturbi psichici, tra cui il DOC, si distinguono nettamente da patologie di tipo neurologico. Basti pensare alla distinzione tra DOC e malattie come la DFT o la ST, che, pur sovrapponendosi al primo per alcuni aspetti clinici, presentano chiaramente una eziologia di tipo organico, richiedendo un trattamento diverso, che certamente non si può basare sulla "sola" parola, rispetto alla psicoterapia usata in psicopatologia (questo ovviamente non implica che chi soffre di una patologia neurologica non possa mostrare una comorbidità con il DOC!). Nel DOC sono centrali gli scopi coinvolti (i.e., evitare il senso di colpa o ridurre l'intensità dell'emozione di disgusto, il timore di compiere scelte sbagliate, l'inibizione di comportamenti compulsivi, ecc.) e i processi emotivo-cognitivi (legati ad aspetti temperamentali, così come ambientali), sia nello sviluppo che nel mantenimento dei sintomi, avendo, poi, questo un impatto sulle modificazioni cerebrali funzionali e strutturali, misurabili tramite le metodiche di *neuroimaging*. Di contro, le alterazioni cerebrali rilevabili nelle patologie neurodegenerative (i.e., DFT) rispecchiano spesso la causa (in termini, ad esempio, di deterioramento cerebrale) della sintomatologia che non è, in vece, guidata da emozioni, pensieri o scopi, come accade nel DOC, e a cui si accompagna (ipotizziamo) una conseguente modificazione cerebrale. Se, quindi, nelle condizioni neurologiche il malfunzionamento cerebrale rappresenta la causa dei sintomi/deficit osservabili, le differenze nelle risposte cerebrali rilevate in letteratura tra pazienti ossessivi e sani, possono rappresentare la conseguenza di processi psicologici peculiari, che possono dipendere da un'ipo- o iper-funzionalità. Alcuni degli studi citati, infatti, suggeriscono la possibilità che le risposte cerebrali osservate nei pazienti ossessivi siano la conseguenza di un iper-funzionamento che, spesso sollecitato da fattori socio-ambientali (i.e., eventi traumatici o modelli familiari disfunzionali) e dalla ripetizione di un *processing* emotivo e cognitivo disfunzionale, contribuirebbe a modificare i meccanismi funzionali e strutturali del cervello. Inoltre, ricordiamo lo studio già citato di Buyukturkoglu (2015), in cui è stato mostrato come pazienti sottoposti a un training volto a ridurre la sensibilità al disgusto, abbiano imparato a modulare l'intensità dell'attività cerebrale nell'insula (notoriamente coinvolta nell'elaborazione di questa emozione), quando confrontati con stimoli disgustosi.

D'altro canto molti modelli medici, comunemente definiti come *bio-psico-sociali*, considerano il DOC, così come altre patologie psichiche, un disturbo con base neuro-biogenetica (Nestadt et al. 2010; Pauls et al. 2010). Ovviamente la faccenda è assai complessa e non è sempre facile non cadere nel riduzionismo. Tuttavia, nel tentativo di semplificare e chiarire la frequente sovrapposizione tra condizioni psichiche e neurologiche, lo scopo, qui, è sottolineare il ruolo di ulteriori fattori (i.e., ambientali e processi emotivo-cognitivi) che possono concorrere nell'eziologia e nel mantenimento della sintomatologia ossessiva, con successive ripercussioni sul piano neuro-biologico. In questo caso, dunque, le differenze rilevate sul piano *neuro* non corrisponderebbero necessariamente ad una neuropatologia, ma, rappresenterebbero semplicemente il corrispettivo neuronale di ciò che avviene specificamente nella mente del paziente ossessivo, in termini di processi emotivi, cognitivi e comportamentali. Per chiarire

ulteriormente l'entità o la caratterizzazione delle alterazioni osservate sul piano neuronale e di come queste siano collegate al decorso del disturbo sarebbe auspicabile realizzare degli studi longitudinali, impresa niente affatto facile!

Un ultimo accenno ai limiti delle metodiche di *neuroimaging*. Per quanto dettagliati e affascinanti, i metodi attualmente disponibili non sono ancora in grado di rilevare *tutti* i meccanismi alla base del funzionamento cerebrale. Dal punto di vista metodologico, inoltre, l'utilizzo di gruppi di pazienti (fondamentale dal punto di vista statistico), ciascuno con le proprie caratteristiche sintomatologiche, rischia di aumentare la variabilità all'interno del campione esaminato. Se, infatti, nella diagnosi clinica si tiene conto delle specificità del paziente, studiare i parametri cerebrali medi in un gruppo di individui, può far perdere informazioni sul singolo (o su popolazioni di pazienti meno rappresentativi). Ancora, l'utilizzo di paradigmi sperimentali poco controllati (i.e., il soggetto può non eseguire il compito richiesto o addormentarsi durante l'esperimento) e l'arbitrarietà con cui il ricercatore sceglie l'evento su cui concentrare le proprie rilevazioni, rischiano di rendere fuorvianti e non sovrapponibili i risultati delle varie ricerche. Infine, i paradigmi sperimentali usati per studiare determinati processi mentali possono non riflettere esattamente la funzione sottesa. Il rischio, in questo caso, è che, per studiare una certa abilità, vengano utilizzati compiti che rispecchiano processi mentali differenti da quelli che il ricercatore intende studiare.

In conclusione, sebbene il contributo proveniente dagli studi di *neuroimaging* sia innovativo, è indispensabile considerare le peculiarità individuali ed esperienziali di chi soffre di DOC. Tali specificità, che non sempre corrispondono a un'alterazione, ma possono semplicemente riflettere l'iper-utilizzo di uno specifico processo psichico (emotivo o cognitivo), si possono riflettere a livello cerebrale, contribuendo a spiegare le differenze funzionali e strutturali osservate nel cervello dei pazienti DOC, rispetto ai soggetti sani.

Bibliografia

- Abramowitz JS (2008). *Understanding and treating obsessive-compulsive disorder: a cognitive behavioral approach*. Taylor & Francis e-Library, New Jersey.
- Basile B, Mancini F, Macaluso E, Caltagirone C, Frackowiak RS, Bozzali M (2011). Deontological and altruistic guilt: evidence for distinct neurobiological substrate. *Human Brain Mapping* 32, 2, 229-39.
- Basile B, Mancini F, Macaluso E, Caltagirone C, Bozzali M (2013). Abnormal processing of deontological guilt in obsessive-compulsive disorder. *Brain Structure and Function* 219, 4, 1321-31.
- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS (1992). Caudate glucose metabolic-rate changes with both drug and behavior-therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49, 681-689.
- Berle D & Phillips ES (2006). Disgust and obsessive-compulsive disorder: an update. *Psychiatry* 69, 3, 228-38.
- Berlin HA, Schulz KP, Zhang S, Turetzky R, Rosenthal D, Goodman W (2015). Neural correlates of emotional response inhibition in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res* 30.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance Medication* 34, 537-541.
- Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, et al. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research* 84, 1-6.
- Brooks SJ, Stein DJ (2015). A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17, 3, 261-79.
- Buyukraskoglu K, Roettgers H, Sommer J, et al. (2015). Self-Regulation of Anterior Insula with Real-Time fMRI and Its Behavioral Effects in Obsessive-Compulsive Disorder: A Feasibility Study. *PLoS One* 24, 10, 8.
- Castelfranchi C (2015). Modelli psicologici: conflitti e prospettive. *Scienza & Mente* 21/22, Maggio 2015, 43-55.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ (2006). Motor inhibition and cognitive

- flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry* 163, 1282-1284.
- Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, et al. (1996). A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research* 60, 101-112.
- Foa, E. B., Liebowitz, M. R., Kozak, M. J., Davies, S., Campeas, R., Franklin, M. E., et al. (2005). Treatment of obsessive-compulsive disorder by exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination: A randomized, placebo controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 162, 151-161.
- Franklin SA, McNally RA, & Riemann BC (2009). Moral reasoning in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 23, 575-577.
- Freyer T, Klöppel S, Tüscher O (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychological Medicine* 41, 1, 207-216.
- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Review in Neuroscience* 2, 685-694.
- Harrison BJ, Pujol J, Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, López-Solà M, Ortiz H, et al. (2012). Neural correlates of moral sensitivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 69, 7, 741-914.
- Hennig-Fast K, Michl P, Müller J, Niedermeier N, Coates U, Müller N, Engel RR, Möller HJ, Reiser M, Meindl T (2015). Obsessive-compulsive disorder--A question of conscience? An fMRI study of behavioural and neurofunctional correlates of shame and guilt. *J Psychiatr Res* 68,354-62.
- Holmes EA, Craske MG, Graybiel AM (2014). Psychological treatments: A call for mental-health science. *Nature* 17, 511, 7509, 287-9.
- Jang JH, Kim JH, Jung WH, Choi JS, Jung MH, Lee JM, et al. (2010). Functional connectivity in fronto-subcortical circuitry during the resting state in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letter* 474, 158-162.
- Koch K, Reess TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M (2014). Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. *Journal of Psychiatry Research* 54, 26-35.
- Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology* 65, 3, 185-236.
- Linden DE (2006). How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry* 11, 528-538.
- Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage* 2, 582-587.
- Mancini F & Gangemi A (2011). Fear of deontological guilt and fear of contamination in obsessive compulsive disorder. *Psicoterapia Cognitiva & Comportamentale* 17, 3, 395-404.
- Mancini F (2015). Pubblicato su <http://www.stateofmind.it/2015/09/psichiatria-crisi-identita/>
- Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, et al. (2003). Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biological Psychiatry* 53, 482-93.
- Morgiève M, N'Diaye K, Haynes WI, et al. (2014). Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine* 44, 7, 1461-1473.
- Nestadt G, Grados M & Samuels J F (2010). Genetics of OCD. *Psychiatric Clinics of North America* 33, 1, 141-158.
- Nowrangi MA, Lyketsos C, Rao V, Munro CA (2014). A systematic review of neuroimaging correlates of executive functioning: converging evidence from different clinical populations. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 26, 2, 114-25.
- Olatunji BO, Ferreira-Garcia R, Caseras X, et al. (2013). Predicting response to cognitive behavioral therapy in contamination-based obsessive-compulsive disorder from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine* 12, 1-13.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry* 54, 504-514.
- Pauls DL (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12, 149-163.

- Porto PR, Oliveira L, Mari J, Volchan E, Figueira I, Ventura P (2009). Does cognitive behavioral therapy change the brain? a systematic review of neuroimaging in anxiety disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 21, 2, 114-25.
- Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 67, 7, 701-11.
- Rozin P, Haidt J, McCauley CR (2000). Disgust. In Lewis M, Haviland-Jones J (eds) *Handbook of emotions*, 2nd ed., pp 673-653. Guilford Press, New York.
- Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter LR (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 21, 683-693.
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 53, 109-113.
- Shallice T (2001). 'Theory of mind' and the prefrontal cortex. *Brain* 124, 247-248.
- Shin LM, Davis FC, Vanelzakker MB, Dahlgren MK, Dubois SJ (2013). Neuroimaging predictors of treatment response in anxiety disorders. *Biological Mood and Anxiety Disorders* 2, 3, 1, 15.
- Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Matsuda T, Asai K, Okubo Y (2004). Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. *Neuroimage* 23, 967-974.
- Taylor S, McKay D (2009). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 374, 491-99.
- Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 54, 751-756.
- Yoo SY, Jang JH, Shin YW, Kim DJ, Park HJ, Moon WJ, Chung EC, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2007). White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116, 3, 211-9.