



COGNITIVISMO CLINICO

INDICE

EDITORIALE ASPETTI NEUROFISIOLOGICI E PSICOBIOLOGICI IN PSICOPATOLOGIA SPERIMENTALE Simone Gazzellini e Francesco Mancini	p.	3
MARCATORI COMPORTAMENTALI E PSICOFISIOLOGICI CORRELATI AL PENSIERO INTROSPETTIVO, ALLA RUMINAZIONE E ALLA VULNERABILITÀ PSICOPATOLOGICA Simone Gazzellini	»	5
IL PENSIERO INTRUSIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE: CONSEGUENZE SULL'UMORE E SULLA SALUTE Cristina Ottaviani, Leila Shahabi, David Shapiro	»	20
LE TECNICHE DI NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO Giordano D'Urso, Carla Iuliano, Teresa Sassi, Anna D'Alessandro, Andrea de Bartolomeis	»	33
UNA RASSEGNA SUL SUBSTRATO NEURONALE DEL SENSO DI COLPA, DEL DISGUSTO E DELL'INTENZIONALITÀ NEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO Barbara Basile	»	46
LO SVILUPPO DI PSICOPATOLOGIE COME RISULTATO DI TRAUMI VISSUTI IN ETÀ PRECOCE: IL DISTURBO DEPRESSIVO Federica Visco-Comandini e Valeria Carola	»	57

Rinnovi il suo abbonamento a *Cognitivismo clinico* - Rivista semestrale **peer review**

La rivista è open access

Abbonamento cartaceo Italia privati € 20 - Istituzioni € 35 - Un fascicolo € 22 - Estero € 42 -
Air Mail € 40

L'abbonamento annuale dà diritto a ricevere 2 numeri a partire dal numero successivo al momento in cui viene ricevuto il versamento. Per nessuna ragione l'abbonamento potrà essere retroattivo.

L'abbonamento effettuato tramite libreria costa sempre € 35

si abboni ora con la modalità più comoda: invii un assegno bancario non trasferibile intestato a Giovanni Fioriti Editore srl; effettui un bonifico bancario da appoggiarsi su banca IntesaSanPaolo IBAN IT35E0306905070100000103318 - BIC BCITITMM; effettui un versamento su c.c.p. n. 1009210764, intestato a Giovanni Fioriti Editore srl; autorizzi l'addebito su carta di credito via fax o email agli indirizzi sotto riportati, indicando numero, CV2 e data di scadenza della sua carta.

Psichiatria e Psicoterapia - Rivista trimestrale **peer review**

Italia privati € 45,00 – Istituzioni € 65,00 – Estero € 80,00 – Un fascicolo € 22,00

L'abbonamento annuale dà diritto a ricevere 4 numeri a partire dal numero successivo al momento in cui viene ricevuto il versamento. Per nessuna ragione l'abbonamento potrà essere retroattivo.

L'abbonamento cartaceo italiano effettuato tramite libreria costa sempre € 65,00.

Clinical Neuropsychiatry

Journal of Treatment

Evaluation

Bimonthly Journal **peer review**

La rivista è open access

L'abbonamento cartaceo costa

	Istitutions	Individuals
Europe-USA	€ 110,00	€ 100,00
Elsewhere	€ 130,00	€ 110,00
Full airmail	€ 30,00 extra	
Single copies of the journal are	€ 25,00 (post free)	

Giovanni Fioriti Editore s.r.l., C.F e P. Iva 05690241004, Capitale sociale € 10.400,00, numero iscrizione registro imprese di Roma 57137/1999. N.R.E.A.: 914758. Sede: via Archimede 179, 00197 Roma, tel. 0039 06 8072063, fax 06 86703720.

info@fioriti.it www.fioriti.it www.clinicalneuropsychiatry.org

ASPETTI NEUROFISIOLOGICI E PSICOBIOLOGICI
IN PSICOPATOLOGIA SPERIMENTALE

a cura di

Simone Gazzellini e Francesco Mancini

Una delle conseguenze del fondare la psicoterapia sulle prove *evidence based* è stata permettere l'unione della ricerca in neuroscienze e in psicopatologia. Ad oggi è difficile ignorare le conoscenze che i molti laboratori di ricerca di neuroscienze apportano ai modelli psicopatologici e di trattamento. Tuttavia bisogna definire i margini di applicazione delle neuroscienze alla psicopatologia e soprattutto alla psicoterapia.

Ad esempio, la conoscenza del cervello, finalizzata alla spiegazione della mente, dovrebbe essere guidata dalle conoscenze psicologiche. Se non si tiene conto, ad esempio, di quanto la ricerca psicologica ci ha fatto capire delle relazioni fra emozioni e processi cognitivi, che senso potremmo dare alle scoperte sulla interazione fra amigdala, corteccia prefrontale e ippocampo? Certamente la conoscenza del cervello è utile per mettere alla prova ipotesi psicologiche. Ad esempio, si tende a dare per scontato che il senso di colpa sia un'emozione unitaria, in realtà la ricerca sul cervello suggerisce la opportunità di distinguere almeno due sensi di colpa, e ci mostra anche che uno dei due è strettamente connesso al disgusto (vedi il lavoro di Basile nel presente numero). Ma senza un'adeguata analisi psicologica del senso di colpa, che significato potremmo dare ai risultati delle neuroscienze?

Ciò considerato, è doveroso definire perché le neuroscienze possono apportare un valore aggiunto alla psicopatologia e alla psicoterapia. A nostro avviso l'obiettivo più allettante non è individuare le cause neurologiche dei disturbi psichiatrici, ma quello di arricchire i modelli psicopatologici attuali, arrivando a modelli complessi basati su disegni sperimentali e integranti livelli di osservazione: ad es. quello psicologico (pensieri, scopi, credenze, emozioni, stati mentali, tentativi di soluzione) con quello psicofisiologico (es. attivazione neurovegetativa), con quello neuroanatomico e psicofarmacologico. In questa direzione vanno i contributi che vi presentiamo in questo numero.

In particolare, risulta rilevante ottenere modelli integranti il livello psicologico-mentale con quello neuropsicofisiologico, in primo luogo perché basati su disegni di ricerca di tipo sperimentale. Informazioni ricavate mediante tali tipi di disegni di ricerca permettono di stabilire rapporti tra variabili indipendenti e dipendenti. Permettono quindi di indicare quali sono le relazioni causali tra variabili e non semplici rapporti correlazionali che possono tuttalpiù generare modelli probabilistici. Nell'ambito del disegno sperimentale i parametri neuropsicofisiologici (es. battito cardiaco, EEG, fMRI) sono sovente utilizzati come variabili dipendenti per misurare gli effetti delle manipolazioni di fattori psicologici (pensieri, scopi, credenze, ecc). Chiunque frequenti un laboratorio di *neuroimaging* sa che per testare un'ipotesi di differenza neuroanatomica di un particolare effetto comportamentale è necessario prima fornire prove comportamentali della differenza cercata. I parametri neuropsicofisiologici ben si prestano come indicatori di differenze manipolate a livello psicologico, fornendo informazioni quindi sugli effetti delle manipolazioni

psicologiche *hypothesis driven* e sulla struttura causale. Non corriamo quindi il rischio di ridurre le patologie della mente a patologie del cervello, ma abbiamo l'occasione di utilizzare metodi di misurazione sempre più precisi per ampliare le conoscenze sul funzionamento della mente, anche quando produce sofferenza.

Risulterà quindi vantaggioso continuare a investire nella costruzione di modelli psicopatologici *evidence based* progressivamente sempre più precisi e potenti nella spiegazione, così come già perseguito dalla cognitive neuroscience e dalla *experimental psychopathology*, nella consapevolezza che costrutti, interazioni, effetti non sufficientemente solidi, non importa più l'area psicoterapeutica di provenienza, non reggeranno al tempo e alla ripetizione nei diversi laboratori.

Inoltre, fornire al paziente una psicoeducazione che comprenda anche gli aspetti neuropsicofisiologici va verso una consapevolezza del disturbo in ogni suo aspetto. Aumenta quindi la probabilità di attivare forme di metacognizione e autoregolazione utili per il processo terapeutico e in grado di lavorare a favore di una più salda alleanza terapeutica, favorendo quindi la percezione del paziente di essere compreso; oltre a soddisfare la richiesta etica di aggiornamento continuo e di informazione al paziente.

I cinque contributi di questo numero speciale sono stati selezionati per fornire al lettore esempi di come le conoscenze provenienti da cinque specifici ambiti di ricerca (variabilità psicofisica, variazione battito cardiaco, neuromodulazione, *neuroimaging*, psicobiologia) vengano proficuamente traslati in clinica per migliorare l'efficacia psicoterapeutica e i modelli psicopatologici disponibili.

MARCATORI COMPORTAMENTALI E PSICOFISIOLOGICI CORRELATI
AL PENSIERO INTROSPETTIVO, ALLA RUMINAZIONE
E ALLA VULNERABILITÀ PSICOPATOLOGICA

Simone Gazzellini

Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione,
Bambino Gesù Ospedale Pediatrico, Roma
APC-SPC, Scuola di Psicoterapia Cognitiva, Roma

Corrispondenza

Scuola di Psicoterapia Cognitiva
Via Castro Pretorio, 116
00185 - Roma
E-mail: simone.gazzellini@opbg.net

Riassunto

La presente review mostra come alcune condizioni psicopatologiche possano essere associate a un aumento della variabilità di risposte comportamentali. In particolare, alcune popolazioni cliniche, di area sia psicopatologica che neurologica (disturbo bipolare, schizofrenia, attention deficit hyperactivity disorder ADHD, traumatic brain injury TBI, patologie neurodegenerative), presentano un aumento significativo della intra-subject variability (ISV) dei tempi di reazione (TR), registrati nell'esecuzione di compiti di attenzione sostenuta, cui si associano, contrariamente, TR medi uguali a quelli dei gruppi di controllo. Considerando quindi unicamente la media della performance, come da consuetudine sperimentale, non ci accorgeremmo di alcuna differenza tra popolazione clinica e non clinica.

L'aumentata ISV può essere considerata un biomarker identificativo per un sottostante stato patologico (MacDonald et al. 2006), può avere una determinazione genetica ed è legata all'alterazione del sistema dopaminergico, della fisiologia dei lobi frontali e delle strutture corticali mesiali. La frequenza di oscillazione della ISV e dei cali d'attenzione rispecchia la frequenza di attivazione del default mode network (DMN), un circuito corticale attivo nelle fasi di riposo, e la sua intrusione nell'attività orientata ad uno scopo. Le strutture corticali mesiali, di cui si compone principalmente il DMN, sono la sede del pensiero riferito al sé (Northoff e Bermpohl 2004) e la loro iperattivazione e intrusione durante l'attività orientata ad uno scopo è legata a problemi di eccesso di pensiero introspettivo e di stati ruminativi. I principali lavori sull'argomento e alcune nuove implicazioni sui modelli psicopatologici verranno discussi nella presente rassegna.

Parole chiave: tempi di reazione, attenzione, intra-subject variability, DMN, pensiero introspettivo

PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND BEHAVIORAL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH INTROSPECTIVE THINKING, RUMINATION AND PSYCHOPATHOLOGICAL VULNERABILITY

Abstract

The present review illustrates how some psychopathological conditions are associated with increased variability of the behavioral responses. Particularly, psychopathological and neurological populations such as bipolar disorder, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder ADHD, traumatic brain injury TBI, neurodegenerative pathologies, present a significant increase of the intra-subject reaction times variability (ISV- RTs), which are collected during the execution of sustained attention tasks. Conversely, the average RTs values are generally equal to those of the control group. Therefore, if we consider only the performance average value, as in the experimental practice, the risk would be not appreciating any difference between clinical and non-clinical populations. Increased ISV has been assumed to be a biomarker of underlying pathology (MacDonald et al. 2006), shows a genetic substrate, and is associated with modification of the dopaminergic system, of the frontal lobes physiology and of the midline cortical structures. The oscillation frequency of ISV and lapses in attention mirrors the activation frequency of the default mode network (a cortical circuit which is active at rest) and its intrusion into task oriented activity. The midline cortical structures of the DMN are the neural substrate of introspective thinking (Northoff e Bermpohl, 2004) and their hyper-activation and intrusion during task oriented activity is linked with abnormal introspective thinking and ruminative state. The most relevant papers on this issue and some implications for the psychopathological models are discussed in this review.

Key words: reaction times, attention, intra-subject variability, DMN, introspective thinking

Scopo del presente lavoro vuole essere mostrare un esempio di come psicopatologia e neuroscienze possano integrarsi per meglio definire modelli complessi. Il tema della ruminazione e pensiero introspettivo ben si presta a tale scopo in quanto sono presenti in letteratura dati convergenti provenienti da ambiti diversi: psicologia cognitiva (es. tempi di reazione in compiti di attenzione), psicofisiologia (dati elettroencefalografici), *neuroimaging* (fMRI, functional connectivity, spettroscopia) e genetica. In particolare la tesi che guida questo lavoro di revisione è che sia possibile individuare marcatori comportamentali e psicofisiologici del pensiero introspettivo e del rimuginio.

1. La variabilità comportamentale intra-individuale in popolazioni psicopatologiche e neurologiche

La ricerca in psicologia e neuropsicologia cognitiva sottolinea spesso differenze di performance tra le medie dei gruppi: ad es. risposte più lente per gli anziani rispetto ai giovani, più basse capacità attentive nei pazienti schizofrenici paragonati ad un gruppo di controllo o più scarsa memoria dei pazienti con demenza rispetto ai controlli di pari età. Tuttavia la differenza tra medie è tanto più attendibile quando minore è la variabilità intra-individuale (*intra-subject variability*, ISV¹) del dato, comportamentale o psicofisiologico che sia. Al contrario, quando la

¹ Nella presente *review* i termini variabilità intra-individuale e ISV vengono utilizzati entrambi e con riferimento al medesimo costrutto.

ISV è alta, calcolare la differenza tra prestazioni medie può non essere adeguata e portare ad una stima errata delle differenze tra gruppi. MacDonald et al. (2006) riportano le prestazioni a un compito di riconoscimento lessicale di tre gruppi: pazienti affetti da demenza, da artrite e controlli sani. La media della prestazione (tempi di reazione, TR) è uguale nei tre gruppi, ma la deviazione standard è significativamente maggiore per i pazienti con demenza.

In passato quindi, l'enfasi esclusiva sulla media di gruppo ha oscurato un parametro altrettanto importante come la ISV, che è in grado di fornire informazioni univoche e predittive sul funzionamento cognitivo, al di là della media di gruppo (Hultsch et al. 2004; Jensen 1992), e di rendere più evidenti le differenze di performance tra popolazioni diverse (Hultsch et al. 2000; Murtha et al. 2002).

Per ISV intendiamo la fluttuazione della performance tra i trial nel corso dell'esecuzione di uno stesso compito. Ciò determina un aumento della deviazione standard del parametro registrato (variabile dipendente) e quindi della sua variabilità. Si possono studiare fluttuazioni anche per intervalli di tempo più lunghi di un singolo task sperimentale (ad es. ore, giorni o settimane), ma lo studio di tali tipi di oscillazioni (circadiane, ultradiane, ecc.) non rientra negli scopi della presente *review*. Negli studi qui riportati, le differenze di gruppo per ISV non si confondono mai con le differenze tra le medie.

Già nel lontano 1926, Henry Head scriveva che “*an inconsistent response is one of the most striking consequences of lesions to the cerebral cortex*” (Head 1926). Recentemente è stato documentato che l'aumentata ISV contraddistingue le performance di alcune popolazioni cliniche e non: bambini, anziani, pazienti con demenze, lesioni cerebrali, ADHD, schizofrenici, bipolari. Esistono inoltre chiare evidenze provanti che l'aumento della ISV è associato ad alterazione del funzionamento dei lobi frontali, del sistema dopaminergico e presenta una base di ereditabilità.

1.1. ISV e lifespan

Il rapporto tra ISV nelle performance cognitive ed età è descritto da una curva ad U. La ISV diminuisce progressivamente durante l'infanzia e l'adolescenza, raggiunge il minimo verso i 15-20 anni, lo mantiene fino a circa 35-40 anni per poi aumentare progressivamente con l'aumento dell'età (Williams et al. 2005; Li et al. 2004). La performance cognitiva segue l'andamento inverso, a U rovesciata: raggiunge il massimo in adolescenza e decresce in tarda età (Li et al. 2004) con il concomitante peggioramento di attenzione, memoria e linguaggio. Per questo, la ISV viene considerata un biomarker attendibile dello stato d'invecchiamento (Strauss et al. 2002; Li et al. 2001; Anstey et al. 2005; Shipley et al. 2006) e un importante indice comportamentale dello stato d'integrità generale del sistema nervoso centrale (Hultsch et al. 2004; Hedden et al. 2004), in particolare delle funzioni di controllo esecutivo e attentivo mediate dalle corteccie frontali e alterate in vecchiaia (Bunce et al. 1993; West et al. 2002).

1.2. ISV e patologie psichiatriche e neurologiche

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Molti studi sull'ISV riguardano il deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Il deficit di attenzione sostenuta si diagnostica non solo e non necessariamente osservando l'aumento medio dei TR in compiti in cui si richiede una performance continua per alcuni minuti, ma soprattutto registrando un aumento significativo della variabilità dei RT (ISV-RT). Infatti il Conner's Continuous Performance Test (computerized CPT; Conners 2000), uno degli strumenti per l'*assessment* del deficit di attenzione più diffusi ad

mondo, si affida principalmente a parametri come deviazione standard dei RT e variabilità nel tempo della deviazione standard per produrre una probabilità di *matching* con le popolazioni cliniche (es. ADHD o neurologica).

Le evidenze empiriche a supporto dell'utilità diagnostica dell'ISV-RT sono numerose. Inizialmente, Castellanos e Tannock (2002) hanno documentato che l'aumento dell'ISV è una delle caratteristiche che meglio distinguono la popolazione ADHD dai controlli. Il dato è stato replicato indipendentemente in diversi laboratori (Westerberg et al. 2004; Leth-Steensen et al. 2000; Vaurio et al. 2009; Gildea e Hancock 2007). Inoltre, studi su gemelli omozigoti mostrano la presenza di un legame tra iperattività e ISV (Kuntsi et al. 2001; Kuntsi e Stevenson 2001). Dimostrano inoltre che l'aumento della ISV è associato alla presenza di due copie di alleli mutati (DAT1) e che tale mutazione rappresenta un alto rischio per l'insorgenza di ADHD (Bellgrove et al. 2005).

Disturbo bipolare. Alcuni studi su pazienti adulti affetti da disturbo bipolare (DB) dimostrano non solo la presenza di un deficit di attenzione sostenuta in questi pazienti (Clark et al. 2002; Winters et al. 1981), ma anche un interessante aumento della ISV-RT, oltre ad un maggior numero di errori di omissione, false detezioni e perseverazioni (Bora et al. 2006) non spiegabili dall'assunzione di farmaci. Alcuni risultati sul disturbo bipolare in un campione di giovani provano che l'alta ISV è un tratto di stile comportamentale che non viene modificato dall'assunzione di farmaci. Nel caso specifico erano oggetto d'indagine farmaci anticonvulsivanti, antipsicotici atipici, antidepressivi, sali di litio e ansiolitici (Brotman et al. 2009). Confrontando la performance di tre gruppi, giovani DB in fase eutimica (età media: 14 anni), giovani sani con un familiare con DB (gruppo alto rischio) e sani non a rischio in un task di Flanker Continuous Performance Test, il gruppo DB e quello ad alto rischio presentavano un aumento significativo dell'ISV-RT rispetto ai sani non a rischio e, soprattutto, non differivano tra loro. Questo risultato veniva confermato anche quando i casi di comorbidità con ADHD o disturbi d'ansia erano esclusi dall'analisi. Tra i giovani a rischio non si riscontrava alcuna differenza se il familiare con DB era un fratello o un genitore. Questo lavoro proverebbe che l'alta ISV, e quindi difficoltà di attenzione sostenuta, ha caratteristiche di ereditarietà, è presente in pazienti con DB nella fase eutimica così come nella popolazione non clinica ma ad alto rischio di DB e può essere considerato un endofenotipo, o *biomarker*, del disturbo bipolare.

Demenze. Abbiamo già sottolineato che la prestazione media tra pazienti affetti da demenza lieve, artrite e controlli sani pareggiati per età anagrafica, non differisce; mentre la differenza tra gruppi si apprezza se la variabilità intra-individuale viene presa in considerazione. Il confronto tra pazienti con demenza e quelli con artrite prova che l'aumento della ISV non è da ascrivere a lentezza nell'esecuzione motoria (Hultsch et al. 2000). Un dato interessante mostra che un pattern di aumentata ISV è osservabile anche in pazienti con lieve flessione cognitiva e che non soddisfano i criteri per la diagnosi di demenza (Christensen et al. 2005), provando l'utilità dell'aumentata ISV nell'individuare condizioni pre-cliniche. Inoltre, pazienti con demenza da coinvolgimento del lobo frontale mostrano maggiore ISV allo Stroop test rispetto a pazienti con demenza di tipo Alzheimer (Murtha et al. 2002), individuando come centrale il ruolo delle regioni frontali nel regolare la variabilità di risposta.

Traumatic brain injury (TBI). I pazienti con trauma cranio-encefalico (*traumatic brain injury, TBI*) mostrano anch'essi aumentata ISV nella performance continua (Stuss et al. 1994;

Burton et al. 2002). I pazienti con lesioni del lobo frontale mostrano un significativo aumento della variabilità intra-individuale rispetto a TBI con altre lesioni (Stuss et al. 2003). Il ruolo dei lobi frontali nel regolare la ISV è confermato anche con compiti di memoria (Janowsky et al. 1989; Nyberg et al. 1996).

1.3. Neuroanatomia, neuromodulazione e genetica associati alla ISV

Neuroanatomia. Risultati provenienti da aree di ricerca diverse convergono nell'individuare nei lobi frontali la sede neuroanatomica che regola l'ampiezza della variabilità intra-individuale. Nei precedenti paragrafi si è già evidenziato che ad alterazioni dell'attività del lobo frontale, come nelle demenze (Murtha et al. 2002) e più in generale in vecchiaia (Bunce et al. 1993; West et al. 2002), si associa un aumento consistente della ISV. Anche a lesioni acquisite dei lobi frontali da TBI consegue un aumento della variabilità intra-individuale (Stuss et al. 1994; Burton et al. 2002). Inoltre, la diminuzione della ISV nel passaggio dall'infanzia all'adolescenza rispecchia cambiamenti morfologici dei lobi frontali (Williams et al. 2005). In particolare, durante tale passaggio d'età si osserva la riduzione della densità della sostanza grigia frontale, soprattutto a causa dei processi di "potatura" delle ramificazioni dendritiche (Gogtay et al. 2004; Sowell et al. 2003): come risultato della potatura si otterrebbe una più efficiente funzionalità neuronale e una concomitante riduzione della ISV. Anche le modificazioni volumetriche della sostanza bianca lungo l'arco di vita presentano un andamento a U-rovesciata, simile a quello della ISV (Williams et al. 2005; Paus 2005).

Neuromodulazione e genetica. Alterazioni a carico del sistema dopaminergico sono documentate in popolazioni cliniche che mostrano aumentata ISV: es. ADHD (Castellano et al. 2002; Bellgrove et al. 2005), DB (Craddock e Forty. 2006; Keikhaee et al. 2005), schizofrenia (Maoach 2003), invecchiamento (Hultsch et al. 2002; Rabbitt et al. 2001). Recenti modelli computazionali hanno mostrato che la riduzione dell'attività dopaminergica si associa all'aumento del rumore neuronale e quindi a peggioramento della performance e aumento della ISV (Winterer et al. 2004; Cabeza et al. 2004).

L'enzima COMT è responsabile della degradazione della dopamina nella corteccia frontale (Weinshilboum et al. 1999). Portatori dell'allele Val del gene COMT hanno livelli di dopamina inter-sinaptica più bassi rispetto ai portatori dell'allele Met, a causa dell'aumentata attività enzimatica di Val. I portatori di Val sono molto più variabili nei tempi di reazione in un compito di discriminazione percettiva rispetto ai Met (Egan et al. 2001): questo dato suggerisce un legame tra il sistema dopaminergico frontale e l'ISV. Altri studi recenti mostrano un'associazione tra mutazioni dei geni codificanti per COMT e DAT1 e aumento dell'ISV-RT (Stefanis et al. 2005; Bellgrove et al. 2005). Considerato che COMT e DAT1 sono stati identificati come geni implicati nel DB, è plausibile ipotizzare che anomalie dell'ISV-RT siano legate alla disregolazione del sistema dopaminergico nel DB (Craddock e Forty 2006; Keikhaee et al. 2005). L'alto grado di ereditabilità dell'ISV-RT è confermato da dati su bambini iperattivi (Kuntsi et al 2006).

Per riassumere, dai dati a disposizione si può concludere che la ISV ha origini multifattoriali. I cambiamenti morfologici della sostanza grigia dovuti a normali processi maturativi, lesioni o neuro-degenerazione, soprattutto del lobo frontale, influenzano l'ampiezza della ISV. Anche le disconnessioni dovute a tratti di sostanza bianca immaturi o degradati possono causare l'aumento della ISV. Infine, studi su popolazioni cliniche e di genetica provano che il sistema

dopaminergico, espresso principalmente nel lobo frontale, giochi un ruolo determinante nel regolare la ISV.

2. Analisi dello spettro di frequenza: evidenze da popolazioni ADHD e TBI

Passiamo ora a una particolare analisi dei TR. Partendo dall'osservazione dell'aumento della ISV in alcune popolazioni cliniche, recenti studi hanno applicato tecniche di analisi dello spettro di frequenza alla variabilità della performance, al fine d'individuare le frequenze di base cui oscillano i TR e quindi la resa attentiva². L'assunto è che *network* neurali fungano da oscillatori biologici per determinare alternanze prevedibili di stati mentali (es. pensiero introspettivo vs attenzione *task oriented*).

2.1. Evidenze dal disturbo da deficit di attenzione e iperattività

L'applicazione delle tecniche di analisi in frequenza ai TR prodotti da bambini affetti da ADHD durante l'esecuzione di compiti continui di attenzione sostenuta mostra la presenza di peculiari frequenze di oscillazione dei TR e quindi della variabilità intra-individuale, oltre all'aumento della ISV rispetto al gruppo di controllo. La prima osservazione a tal riguardo riporta TR che oscillano alla frequenza di 0,05 Hz, quindi con un periodo min-min di 20 secondi, in bambini con ADHD ma non nei controlli, acquisiti in un Flanker task (compito di gestione del conflitto; Castellanos et al. 2005).

Un limite di questo studio è costituito dal fatto che il compito durava solo 3 minuti. Una durata così bassa riduce la sensibilità dell'analisi spettrale per la parte bassa della banda di frequenza in oggetto: ad es. 180 s possono contenere solo una oscillazione a 0,01 Hz. Successivamente Di Martino et al. (2008) hanno esteso la durata del campionamento a 930 s (circa 15 minuti) e, dividendo l'intera banda di frequenza in quattro range, hanno confermato che il range da ,027 a ,073 Hz, centrato a ,044 Hz, mostra potenze maggiori negli ADHD rispetto ai controlli. Anche valutando solo la frequenza con cui si presentano gli errori in un Flanker task, i bambini con ADHD mostrano alte potenze intorno a ,05 Hz che i controlli di pari età non mostrano (Yordanova et al. 2011). Complessivamente questi dati suggeriscono che pazienti con deficit d'attenzione presentino dei cali attentivi con occorrenza prevedibile: ogni 20 secondi circa. Questo risultato è stato interpretato come prova dell'intrusione nell'attività *goal oriented* del *default mode network* (DMN; vedi sezione successiva per una trattazione più estesa): una rete corticale funzionalmente interconnessa che lega le cortece parietali posteriori a quelle mediali prefrontali ed è coinvolta nel pensiero introspettivo (Sonuga-Barke e Castellanos 2007). Il *pattern* di oscillazione di TR ed errori a ,05 Hz è stato assunto come "buon predittore" per la diagnosi di ADHD e viene attualmente considerato un *biomarker* o endofenotipo dell'ADHD (Sonuga-Barke e Castellanos 2007).

Dati convergenti provengono inoltre da studi di psicofisiologia. RegISTRAZIONI di DC-EEG a riposo su adulti (Helps et al. 2008; Vanhatalo et al. 2004) e adolescenti (Helps et al. 2010) hanno fornito evidenze di oscillazioni a bassa frequenza (*range* 0,06-0,2 Hz) stabili nel tempo e ascrivibili ai siti mesiali frontali, posteriori e centrali. Questi segnali a bassa frequenza si attenuano nella transizione dalla fase di riposo a quella di esecuzione di un compito, ma sorprendentemente

² La serie temporale rappresentata dai TR ordinati in funzione del tempo di presentazione del relativo *trial* viene assunta come segnale su cui effettuare una scomposizione delle frequenze di base mediante trasformate di Fourier o *wavelet* per segnali non-stazionari.

quei partecipanti che non mostrano attenuazione del segnale a bassa frequenza riportano molti più sintomi d'inattenzione e iperattività in scale cliniche per l'ADHD (Broyd et al. 2011; Helps et al. 2009).

2.2 Evidenze dal traumatic brain injury

Abbiamo precedentemente evidenziato come i pazienti con TBI, particolarmente quelli con lesioni frontali, mostrino un aumento caratteristico della ISV in compiti di attenzione sostenuta (Stuss et al. 1994; Burton et al. 2002; Stuss et al. 2003). Infatti, le funzioni neuropsicologiche possono rimanere alterate per anni dopo un TBI e i deficit di attenzione e funzioni esecutive sono tra le conseguenze più comuni e invalidanti di tale patologia (Di Russo et al. 2005; Gazzellini et al. 2012a). In un recente lavoro, tecniche di analisi in frequenza sono state applicate a TR e segnale elettroencefalografico quantitativo (QEEG) registrati su giovani pazienti con lesioni frontali da TBI impegnati nell'esecuzione di quattro compiti di attenzione sostenuta (Gazzellini et al. 2012b).

In questo studio è stato selezionato un gruppo di bambini affetti da deficit dell'attenzione sostenuta secondaria a TBI con lesioni del lobo frontale e un gruppo di partecipanti neurologicamente sani con *matching* uno-a-uno per età e sesso. Ogni partecipante ha eseguito quattro *task* di attenzione sostenuta della durata media di circa 18 minuti ciascuno (orientamento automatico, volontario, Flanker e sustained attention to response task-SART). Ognuno dei quattro *task* coinvolgeva aspetti attentivi diversi: rispettivamente orientamento dell'attenzione visuo-spaziale automatico, orientamento visuo-spaziale volontario, gestione del conflitto, vigilanza e inibizione.

Dai risultati³ è emersa la presenza di una frequenza di oscillazione significativa a 0,01 Hz sia dei TR che dei rapporti EEG per i pazienti ma non per i controlli. I risultati suggeriscono che i pazienti con lesione acquisita del lobo frontale presentino oscillazioni periodiche, più lente (≈ 100 sec) rispetto ai pazienti ADHD (20 sec). Questo dato può essere spiegato dal generale rallentamento dell'attività cognitiva dei pazienti TBI rispetto agli ADHD, evidenziato grazie alla maggiore durata dei *task* (circa 19 min) rispetto a quanto precedentemente utilizzato, aumentando di fatto il numero di osservazioni nelle bande di frequenze più basse. I risultati inoltre forniscono prove a favore del rapporto theta/beta frontale come un correlato neurofisiologico dell'oscillazione dei TR e dell'intrusione del DMN. Permettono inoltre di chiarire la natura cross-eziologica (dall'ADHD al TBI) del *pattern* oscillatorio nel deficit di attenzione sostenuta.

Oltre alle implicazioni teoriche, è possibile individuare implicazioni cliniche di questo studio riguardanti la vita quotidiana. Insegnanti e *caregiver* possono tenere in considerazione la presenza di cali regolari dell'attenzione e adottare comportamenti tesi a limitare tale problema: es. ripetizione del messaggio verbale, identificazione dei momenti di inattenzione, ri-orientamento dell'attenzione sul *task*, *refresh* dell'obiettivo in corso.

Per concludere questa sezione è senza dubbio importante sottolineare che mentre l'aumento della ISV come *biomarker* identificativo è documentato per diverse popolazioni cliniche, sia psichiatriche che neurologiche (DB, ADHD, demenza e TBI), le peculiari frequenze d'oscillazione

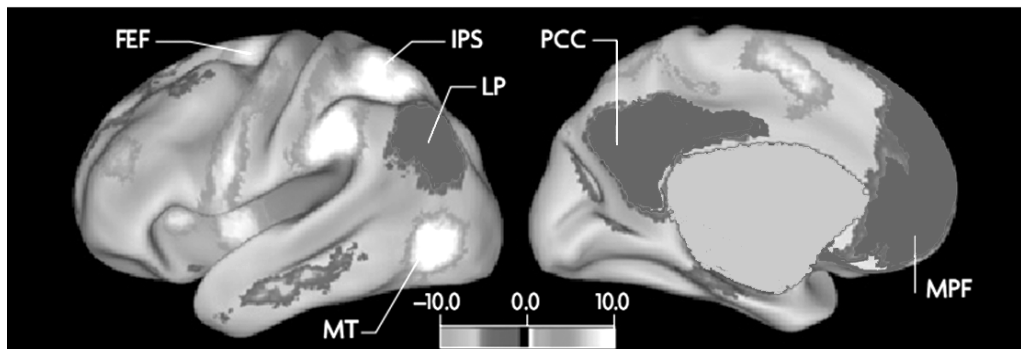
³ Analisi in frequenza *wavelet* sono state applicate ai TR ed ai rapporti di potenza EEG Theta (4-7 Hz)/Beta (15-18 Hz). La letteratura scientifica ha evidenziato come i pazienti ADHD possano mostrare una riduzione del ritmo beta e un aumento del ritmo theta nel tracciato EEG, particolarmente sui siti centrali e frontali dello scalpo (Lubar e Shouse 1976; Lubar e Lubar 1984).

che possono caratterizzare una condizione patologica sono al momento disponibili solo per ADHD (.05 Hz) e TBI frontali (.01 Hz). In futuro sarebbe interessante verificare se anche in altre condizioni psicopatologiche sia possibile individuare frequenze d'oscillazione specifiche deputate a essere assunte come *biomarker* della patologia.

3. Correlati neurofisiologici di aumentata ISV e frequenze di oscillazione in condizioni normali e patologiche

La *functional connectivity* è una recente tecnica di analisi del segnale BOLD (fMRI) che permette di stabilire, attraverso analisi correlazionali, quali aree corticali tendono ad attivarsi simultaneamente e quindi quali aree partecipano presumibilmente allo stesso *network*. Attraverso questa tecnica si è dimostrato che in condizioni di riposo, quindi con i partecipanti svegli ma non impegnati nell'esecuzione di alcun compito, si attiva un *network* funzionalmente interconnesso denominato (*default mode network*, DMN) e costituito da precuneo/corteccia cingolata posteriore (PCC), corteccia prefrontale mediale (mPFC), corteccia parietale mediale e laterale (**figura 1**, aree scure; Fox e Raichle 2007; Fox et al. 2005; Fox et al. 2006; Fransson 2005, 2006; Greicius et al. 2003; Raichle et al. 2001). Il DMN pulsa con range di frequenza .05-.1 Hz (periodo 20-10 secondi; Balduzzi et al. 2004; De Luca et al. 2006; Vanhatalo et al. 2004) e alterna la propria attivazione con un *network* denominato *task positive*, ad esso anticorrelato. Il *task positive network* è costituito da corteccia prefrontale dorso laterale, FEF, area motoria supplementare, corteccia parietale inferiore, IPS (Fransson, 2005, 2006; **figura 1**).

Figura 1. *Network anticorrelati* (Fox & Raichle, 2007). Aree scure: anti correlate all'esecuzione di un compito (*default mode network*), MPF middle prefrontal, PCC posterior cingulate cortex, LP lateral parietal. Aree chiare: correlate positivamente all'esecuzione di un compito, FEF frontal eye fields, IPS intraparietal sulcus



L'attività del DMN è coinvolta nel pensiero introspettivo (Fransson 2005, 2006) e dovrebbe normalmente deattivarsi nella transizione dallo stato di riposo a quello di attività orientata a uno scopo. Maggiori risorse attentive un compito richiede, maggiore e più completa dovrebbe essere la deattivazione del DMN (Fransson 2006; McKiernan et al. 2006). Al contrario, compiti semplici che richiedono poche risorse cognitive sono compatibili con un residuo di attività

contingente del DMN (Greicius et al. 2003). Le momentanee perdite d'attenzione mentre siamo impegnati in attività che ci interessano come ascoltare un discorso o appuntare qualcosa e che sperimentiamo quotidianamente sarebbero associate con il fallimento nel deattivare il DMN (Weissman et al. 2006) e quindi con un aumento dell'attività delle strutture cerebrali medialie (Drummond, et al. 2005). È stato dimostrato che a una ridotta deattivazione della corteccia cingolata posteriore precede di circa 30 secondi gli errori commessi in un flanker task (Eichele et al. 2008) e in un compito attentivo del tipo Go-/No-Go (Li et al. 2007). Un'alterazione della connettività funzionale tra la corteccia cingolata anteriore (ACC) e altre regioni del *task positive network* è stata osservata in pazienti con ADHD (Castellanos et al. 2008; Tian et al. 2006). Un'interessante ipotesi prevede che nei pazienti con ADHD la deattivazione della DMN non sarebbe mai completa (Fassbender et al. 2009), ma che invece la sua attività intruda durante l'esecuzione dell'attività orientata ad uno scopo, causando perdita d'attenzione (Sonuga-Barke e Castellanos 2007). Tali cali d'attenzione non sarebbero casuali, ma seguirebbero un andamento periodico, come riportato nella letteratura sulle oscillazioni dei TR. La frequenza dei cali d'attenzione, considerati in termini di errori, omissioni e TR lenti, rispecchierebbe la frequenza di attivazione del DMN e la sua intrusione nell'attività orientata a uno scopo. Questa ipotesi è nota come *default mode interference hypothesis* (Sonuga-Barke e Castellanos 2007).

I risultati precedentemente illustrati di oscillazione di TR e QEEG sono compatibili con la perdita di capacità d'inibizione del DMN durante l'impegno in un compito a seguito di lesioni localizzate nei lobi frontali, quindi della conseguente incapacità di ri-orientare l'attenzione, un volta persa, sull'oggetto esterno.

3.1. Strutture corticali mesiali e pensieri ruminativi e riferiti al sé

Abbiamo precedentemente visto come il *network* denominato *default mode* sia costituito prevalentemente da strutture corticali mesiali con l'aggiunta di un'area del parietale laterale. Northoff e Bermpohl (2004) hanno proposto un interessante modello neuroanatomico del sé che chiama in causa proprio le strutture medialie del cervello. Come risultato di un'attenta *review* dei lavori sperimentali disponibili, essi propongono che le strutture corticali medialie costituiscano una unità funzionale per l'elaborazione di stimoli riferiti al sé (*self-referential stimuli*). Le aree di tale unità sono infatti anatomicamente altamente interconnesse tra loro, tendono ad attivarsi simultaneamente (alta connettività funzionale) e inoltre sono connesse con le strutture mesencefaliche e del tronco deputate al controllo autonomico e al sistema limbico deputato all'espressione emotiva.

Per stimoli riferiti al sé si intendono quegli stimoli, esterni o interni, che riguardano aspetti propri dell'individuo che li percepisce o che se li rappresenta, nel caso di stimoli interni. Esempi di stimoli esterni riferiti al sé sono: stimoli sociali e relazionali, affermazioni relative ad abilità, emozioni, attitudini, tratti di personalità, che l'individuo percepisce (es. ascolta o legge) e che riconosce come appartenenti alla rappresentazione che ha di sé. La rilevanza per il sé di uno stimolo non è intrinseca allo stimolo stesso, ma è determinata dall'individuo stesso e dal contesto interpersonale in cui è percepito. Esempi di stimoli interni riferiti al sé sono: stimoli propriocettivi (es. dolorifici, riguardanti postura, tensioni muscolari o stato di attivazione psicofisiologica), rappresentazione unitaria del proprio schema corporeo, pensieri o immagini mentali riguardanti il sé, memorie autobiografiche riguardanti il sé, giudizi su stati emotivi percepiti, giudizi di azioni compiute, giudizi morali, credenze circa le proprie abilità, attitudini, tratti di personalità.

Il modello di Northoff e Bermpohl individua quattro strutture mesiali, ognuna delle quali

è deputata a effettuare elaborazioni specifiche, ma che nella loro congiunzione costituiscono il sé e le sue funzioni. La corteccia prefrontale orbito-mediale (OMPFC) può essere considerata la porta d'ingresso del sistema mediale e integra stimoli multimodali entero- e esteroceettivi. È un'area che si occupa di classificare e rappresentare gli stimoli percepiti lungo il continuum "riferito al sé vs. non riferito al sé". Quest'area è particolarmente attiva quando l'individuo deve decidere se una determinata affermazione circa attitudini, tratti o emozioni è riferibile a sé oppure no. La corteccia prefrontale dorso mediale (DMPFC) è coinvolta nella valutazione sull'asse positivo-negativo degli stimoli riferiti al sé: ad esempio il giudizio circa le proprie emozioni o propri tratti di personalità e il giudizio morale. Quest'area sembra inoltre giocare un ruolo importante nella teoria della mente e nel rappresentarsi lo stato mentale altrui. La corteccia cingolata anteriore (ACC) ha funzioni di controllo e monitoraggio di azioni e processi cognitivi. È responsabile, ad esempio, di processi come la selezione della risposta, la capacità d'inibire un'azione, la gestione di un conflitto, la detezione di un errore, il controllo della performance, in particolar modo per stimoli e contesti riferiti al sé e indipendentemente dalla modalità sensoriale di accesso. Sembrerebbe che la funzione di monitoraggio delle proprie azioni sia compromessa nei pazienti con schizofrenia (Carter et al. 2001). La corteccia cingolata posteriore (PCC) e parte del precuneo sono deputati al processo d'integrazione degli stimoli riferiti al sé nella rappresentazione più ampia, stabile e unitaria del sé. Il modello è supportato in ogni sua parte da evidenze empiriche, soprattutto da studi di fMRI, la cui descrizione va oltre l'intento della presente revisione.

Anche Northoff e Bermpohl riportano che le strutture mediali sono attive in fase di riposo (semplice fissazione di una croce), ma vengono deattivate nella transizione verso un'attività orientata ad uno scopo a favore dell'attivazione di aree corticali laterali. Secondo Northoff e Bermpohl l'unità funzionale mediale coincide con il DMN. Dal punto di vista psicologico, l'attività dell'unità funzionale mediale coincide con la rappresentazione e l'elaborazione di informazioni riferite al sé: ciò che Damasio ha chiamato "*the core self*" e James descriveva come "*continuous stream of subjective experience*". Inoltre, dato che le strutture corticali mesiali sono filogeneticamente antiche e quindi non limitate alla nostra specie, gli autori considerano ragionevole assumere che anche altre specie animali possano mostrare una elaborazione di stimoli riferiti al sé mediata da tali strutture.

3.2. Alterata attivazione delle strutture corticali mediali nel disturbo depressivo maggiore

L'aumento del livello di attivazione delle strutture mediali afferenti al DMN e l'aumento della loro connettività funzionale con ACC e talamo sono stati registrati in pazienti affetti da depressione maggiore quando non impegnati in alcun compito (*resting state*; Greicius et al. 2007). Questo dato è coerente con l'aumento del pensiero introspettivo e riferito al sé che caratterizza questi pazienti. Uno studio recente di fMRI (Grimm et al. 2009) ha mostrato in 27 pazienti affetti da depressione maggiore una ridotta modificazione del livello di attivazione, già elevato a riposo, delle strutture mediali corticali (DMPFC, ACC, PCC-precuneo) e alcune sottocorticali (talamo dorso-mediale, nucleo striato ventrale) rispetto al gruppo di controllo quando veniva chiesto loro di giudicare quanto sentivano propri alcuni stimoli emotivi positivi e negativi. In particolare, questo studio dimostra che nei pazienti affetti da depressione maggiore, il noto effetto di auto attribuzione di emozioni negative è legato ad un aumento dei pensieri introspettivi (o egocentrati)

e a un'alterazione della fisiologia (ridotta modificabilità) delle strutture corticali e sottocorticali mediali che si ritiene siano il substrato neuroanatomico dei pensieri legati al sé.

4. Conclusioni

Per riassumere, la recente letteratura mostra come alcune condizioni psicopatologiche possano essere associate a un aumento della variabilità di risposte comportamentali. In particolare, alcune popolazioni cliniche, di area sia psicopatologica che neurologica (disturbo bipolare, schizofrenia, ADHD, TBI, patologie neurodegenerative), presentano un aumento significativo della variabilità intra-individuale dei tempi di reazione (ISV), registrati nell'esecuzione di compiti di attenzione sostenuta, cui si associano, contrariamente, TR medi uguali a quelli dei gruppi di controllo. Considerando quindi unicamente la media della performance, come da consuetudine sperimentale, non ci accorgeremmo di alcuna differenza tra popolazione clinica e non clinica.

Per questo motivo, l'aumento della ISV può essere considerato un *biomarker* identificativo per un sottostante stato patologico, sia di natura neurologica che psicopatologica (MacDonald et al. 2006).

L'aumentata ISV può avere una determinazione genetica ed è legata all'alterazione del sistema dopaminergico, della fisiologia dei lobi frontali e delle strutture corticali mesiali.

Partendo dall'osservazione dell'aumento della ISV in alcune popolazioni cliniche, recenti applicazioni di analisi dello spettro di frequenza (es. trasformate di Fourier e *wavelet*) alla serie temporale dei TR hanno permesso di estrapolare specifiche frequenze di oscillazione dei TR, quindi dei cali attentivi, che sembrano essere peculiari di alcune patologie, ad es. 0,05 Hz (periodo di attenzione min-max = 20 s) per gli ADHD e 0,01 Hz (periodo 100 s) per i pazienti con TBI e lesioni dei lobi frontali, che non si registrano nei controlli sani.

La frequenza dei cali d'attenzione, considerati in termini di errori, omissioni e TR lenti, rispecchierebbe la frequenza di attivazione del DMN, un network attivo nelle fasi di riposo, e la sua intrusione nell'attività orientata a uno scopo.

Le strutture corticali mesiali, di cui si compone principalmente il DMN, sono la sede del pensiero riferito al sé (Northoff e Bermpohl, 2004) e la loro iperattivazione e intrusione durante l'attività orientata a uno scopo è legata a problemi di eccesso di pensiero introspettivo e di stati ruminativi.

Possibili sviluppi dell'area di ricerca descritta in questa rassegna riguardano l'approfondimento dello studio delle frequenze di oscillazione della performance. In particolare, sarà utile capire se peculiari frequenze di oscillazioni comportamentali, così come l'aumentata ISV, possano essere assunte come *biomarker* della predisposizione fisiologica allo stato ruminativo, al pensiero egocentrato e quindi alla loro intrusione durante un'attività orientata e all'incapacità di riallocare l'attenzione all'esterno. Inoltre, sarà interessante verificare se la presenza di peculiari frequenze di oscillazioni comportamentali può essere candidata ad indicatore di una vulnerabilità psicopatologica sottostante in condizione subclinica o come antecedente dello scempenso clinico, quindi se è possibile estrapolare frequenze di oscillazioni comportamentali specifiche per patologia, come sembrerebbe essere per ADHD (0,05 Hz) e TBI (0,01 Hz). Le risposte a tali domande potrebbero rivelarsi utili non solo nel processo diagnostico, ma anche in quello terapeutico e riabilitativo. Infatti, uno dei vantaggi dei modelli integranti dati provenienti da psicopatologia e neuroscienze risiede nel consentire sia al ricercatore che al clinico di generare ipotesi di ricerca o d'intervento terapeutico *evidence based*. Fornire al paziente una psicoeducazione che comprenda anche gli aspetti neuropsicofisiologici va verso una consapevolezza del disturbo in ogni suo

aspetto, aumentando la probabilità di attivare forme di autoregolazione e metacognizione utili per il processo terapeutico e in grado di lavorare a favore di una più salda alleanza terapeutica, favorendo la percezione del paziente di essere compreso.

Bibliografia

- Anstey KJ et al. (2005). Biomarkers, health, lifestyle, and demographic variables as correlates of reaction time performance in early, middle, and late adulthood. *Q J Exp Psychol* 58, 5-21.
- Balduzzi D, Riedner BA, Tononi G (2008). A BOLD window into brain waves. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 15641-2.
- Bellgrove MA et al. (2005). Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 43, 1847-57.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2007). Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9, 468-77.
- Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E (2009). Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48, 628-35.
- Broyd SJ, Helps SK, Sonuga-Barke EJ (2011). Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PLoS One* 6, e17325.
- Bunce D et al. (1993). Blocks in choice responding as a function of age and physical fitness. *Psychol Aging* 8, 26-33.
- Burton CL et al. (2002). Intraindividual variability in physical and emotional functioning: comparison of adults with traumatic brain injuries and healthy adults. *Clin Neuropsychol* 16, 264-79.
- Cabeza R et al. (eds) (2004). *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63, 332-7.
- Castellanos FX, Tannock R (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3, 617-28.
- Conners CK (ed) (2000). *Conners' continuous performance test II: Technical guide*. Multi-Health Systems, Toronto, Canada.
- Carter CS et al. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 158, 1423-8.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 57, 1416-23.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180, 313-19.
- Christensen H et al. (2005). Within occasion intra-individual variability and pre-clinical diagnostic status: is intra-individual variability an indicator of mild cognitive impairment? *Neuropsychology* 19, 309-17.
- Craddock N, Forty L (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 14, 660-68.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29, 1359-67.
- Di Martino A, Ghaffari M, Curchack J, Reiss P, Hyde C, Vannucci M, et al. (2008). Decomposing intra-subject variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 64, 607-14.
- Di Russo F, Incoccia C, Formisano R, Sabatini U, Zoccolotti P (2005). Abnormal motor preparation in severe traumatic brain injury with good recovery. *J Neurotrauma* 22, 297-312.
- Drummond SP, Bischoff-Grethe A, Dinges DF, Ayalon L, Mednick SC, Meloy MJ (2005). The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep* 28, 1059-68.

- Egan MF et al. (2001). Effect of COMT Val MET genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 6917-22.
- Eichele T, Debener S, Calhoun VD, Specht K, Engel AK, Hugdahl K, et al. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 6173-8.
- Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, Schweitzer JB (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* 1273, 114-28.
- Fox MD, Raichle ME (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700-11.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 9673-8.
- Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci* 9, 23-5.
- Fransson P (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 26, 15-29.
- Fransson P (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 44, 2836-45.
- Gazzellini S, Strazzer S, Stortini M, Veredice C, Beretta E, Lispi ML, et al. (2012a). Pediatric rehabilitation of severe acquired brain injury: a multicenter survey. *Eur J Phys Rehabil Med* 48, 423-31.
- Gazzellini S, Napolitano A, Bisozzi E, Bauleo G, Benso F, Castelli E (2012b). Oscillazione periodica di TR e rapporto EEG theta/beta frontale in pazienti pediatrici con deficit dell'attenzione sostenuta conseguente ad ABI. Congresso annuale SINP (Società Italiana di Neuropsicologia). Roma, 9-10 Novembre 2012.
- Gilden DL, Hancock H (2007). Response variability in attention-deficit disorders. *Psychol Sci* 18, 796-802.
- Gogtay N et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 8174-79.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 253-8.
- Greicius MD et al. (2007). Resting state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contribution from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429-37.
- Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Hell D, Boeker H, Northoff G (2009). Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp* 30, 2617-27.
- Head H (1926). *Aphasia and Kindred Disorders of Speech*. Cambridge University Press.
- Hedden T, Gabrieli JDE (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5, 87-97
- Helps S, James C, Debener S, Karl A, Sonuga-Barke EJ (2008). Very low frequency EEG oscillations and the resting brain in young adults: a preliminary study of localisation, stability and association with symptoms of inattention. *J Neural Transm* 115, 279-85.
- Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Chen W, Sonuga-Barke EJ (2010). Altered spontaneous low frequency brain activity in attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 1322, 134-43.
- Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Sonuga-Barke EJS (2009). The Attenuation of Very Low Frequency Brain Oscillations in Transitions from a Rest State to Active Attention. *J Psychophysiol* 23, 191-8.
- Hultsch DF, MacDonald SWS (2004). Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive aging. In Dixon RA et al. (eds) *New Frontiers in Cognitive Aging*, pp. 65-88. Oxford University Press.
- Hultsch DF et al. (2000). Intraindividual variability in cognitive performance in the elderly: comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. *Neuropsychology* 14, 588-98.
- Hultsch DF et al. (2002). Variability in reaction time performance of younger and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57, P101-P115.
- Janowsky JS et al. (1989). Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 27, 1043-56.

- Jensen AR (1992). The importance of intraindividual variation in reaction time. *Pers Indiv Dif* 13, 869-81.
- Keikhaee MR, Fadaei F, Sargolzaee MR, Javanbakht A, Najmabadi H, Ohadi M (2005). Association analysis of the dopamine transporter (DAT1)-67A/T polymorphism in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 135b, 47-9.
- Kuntsi J et al. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 42, 199-210.
- Kuntsi J and Stevenson J (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 211-19.
- Kuntsi J, Rogers H, Swinard G, et al. (2006). Reaction time, inhibition, working memory and “delay aversion” performance: genetic influences and their interpretation. *Psychol Med* 36, 1613-24.
- Leth-Steensen C et al. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol (Amst.)* 104, 167-90.
- Li CS, Yan P, Bergquist KL, Sinha R (2007). Greater activation of the “default” brain regions predicts stop signal errors. *Neuroimage* 38, 640-8.
- Li CS et al. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci* 15, 155-63.
- Li CS et al. (2001). Short-term fluctuations in elderly people’s sensorimotor functioning predict text and spatial memory performance: the MacArthur Successful Aging Studies. *Gerontology* 47, 100-16.
- Lubar JF, Shouse MN (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regul* 1, 293-306.
- Lubar JO, Lubar JF (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback Self Regul* 9, 1-23.
- MacDonald SW, Nyberg L, Bäckman L (2006). Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci* 29, 474-80.
- Manoach DS (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60, 285-98.
- McKiernan KA, D’Angelo BR, Kaufman JN, Binder JR (2006). Interrupting the “stream of consciousness”: an fMRI investigation. *Neuroimage* 29, 1185-91.
- Murtha S et al. (2002). Increased variability accompanies frontal lobe damage in dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 8, 360-72.
- Northoff G, Bermpohl F (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences* 8, 102-7.
- Nyberg L et al. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 11280-5.
- Paus T (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 9, 60-8.
- Rabbitt P et al. (2001). There are stable individual differences in performance variability, both from moment to moment and from day to day. *Q J Exp Psychol A* 54, 981-1003.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 676-82.
- Shibley BA et al. (2006). Cognition and all-cause mortality across the entire adult age range: health and lifestyle survey. *Psychosom Med* 68, 17-24.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 977-86.
- Sowell ER et al. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6, 309-15.
- Stefanis NC, van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN (2005). Effect of COMT Val158Met polymorphism on the Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: tuning rather than improving performance. *Am J Psychiatry* 162, 1752-4.
- Strauss E et al. (2002). Intraindividual variability in cognitive performance in three groups of older adults: cross-domain links to physical status and self-perceived affect and beliefs. *J Int Neuropsychol Soc* 8, 893-906.

Marcatori comportamentali e psicofisiologici

- Stuss DT et al. (1994). Characterization of stability of performance in patients with traumatic brain injury: variability and consistency on reaction time tests. *Neuropsychology* 8, 316-24.
- Stuss DT et al. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain* 126, 2363-80.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 400, 39-43.
- Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K (2004). Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 5053-7.
- Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia* 47, 2389-96.
- Weinshilboum RM et al. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39, 19-52.
- Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 9, 971-8.
- West R et al. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain Cogn* 49, 402-19.
- Westerberg H et al. (2004). Visuo-spatial working memory span: a sensitive measure of cognitive deficits in children with ADHD. *Child Neuropsychol* 10, 155-61.
- Williams BR et al. (2005). Inconsistency in reaction time across the lifespan. *Neuropsychology* 19, 88-96.
- Winterer G et al. (2004). Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 490-500.
- Winters KC, Stone AA, Weintraub S, Neale JM (1981). Cognitive and attentional deficits in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Child Psych* 9, 435-53.
- Yordanova J, Albrecht B, Uebel H, Kirov R, Banaschewski T, Rothenberger A, et al. (2011). Independent oscillatory patterns determine performance fluctuations in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain* 134, 1740-50.

IL PENSIERO INTRUSIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE: CONSEGUENZE SULL'UMORE E SULLA SALUTE

Cristina Ottaviani¹, Leila Shahabi², David Shapiro³

¹IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome, Italy

²Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

³Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

Corrispondenza

Cristina Ottaviani

E-mail: cristina.ottaviani@uniroma1.it

Riassunto

Oggetto: È stato ipotizzato che una disregolazione a carico del sistema nervoso autonomo giochi un ruolo importante nella relazione tra psicopatologia e aumentato rischio cardiovascolare. Un importante fattore transdiagnostico associato alla disregolazione autonoma è il pensiero ripetitivo intrusivo, principalmente presente nel disturbo depressivo maggiore sotto forma di ruminazione. Numerosi studi, condotti prevalentemente su popolazioni non cliniche, hanno mostrato come la ruminazione possa portare a una ridotta variabilità del battito cardiaco, indice dato dall'interazione fra l'attività del sistema nervoso simpatico e quella del sistema nervoso parasimpatico. Dal momento che la variabilità del battito cardiaco è ritenuto un predittore consolidato di benessere psicologico e fisico, questo studio ha lo scopo di esaminare i correlati autonomici delle varie forme di pensiero ripetitivo (funzionali e disfunzionali) nel disturbo depressivo maggiore.

Metodo: Sono state ottenute le registrazioni elettrocardiografiche nelle 24 ore di 18 soggetti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore e 18 controlli non patologici. A intervalli di circa 30 minuti, durante le ore di veglia, ai partecipanti era chiesto di compilare un diario elettronico e fornire informazioni sul tono dell'umore e sulla tipologia di pensiero in corso.

Risultati: Rispetto ai controlli non patologici, i soggetti con disturbo depressivo maggiore hanno riportato maggiori episodi di ruminazione durante le ore di veglia. In linea con un approccio dimensionale alla psicopatologia, in entrambi i gruppi la ruminazione è risultata associata a una maggiore disfunzionalità del sistema nervoso autonomo (ridotta variabilità del battito cardiaco) e a un peggioramento del tono dell'umore rispetto all'essere focalizzati su un compito o al semplice vagare con la mente. Inoltre, il livello di depressione è risultato inversamente correlato alla variabilità interbattito durante gli episodi di ruminazione.

Conclusioni: La comprensione di questi meccanismi può aiutarci a chiarire il ruolo della ruminazione nell'associazione, a oggi non ancora chiara, tra psicopatologia, stress cronico e rischi per la salute.

Parole chiave: ruminazione, variabilità interbattito, sistema nervoso autonomo, assessment ecologico, disturbo depressivo maggiore, tono dell'umore

INTRUSIVE THOUGHT IN MAJOR DEPRESSION: CONSEQUENCES ON MOOD AND HEALTH

Abstract

Objective: It has been suggested that autonomic nervous system dysregulation plays an important role in the relationship between psychopathology and cardiovascular risk. An important transdiagnostic factor associated with autonomic dysregulation is repetitive intrusive thoughts, mainly present in major depressive disorder in the form of rumination. A series of studies, mainly conducted on non-clinical populations, suggested a link between rumination and reduced heart rate variability, an index resulting from the dynamic interplay between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Given that heart rate variability is a well-established predictor of psychological and somatic wellbeing, the present study aims to examine the autonomic correlates of various forms of repetitive thinking (functional and dysfunctional) in major depressive disorder.

Method: Twenty-four hour ambulatory ECG recording was obtained from 18 subjects with a diagnosis of major depressive disorder and 18 healthy controls. About every 30 minutes during waking hours, participants were asked to complete an electronic diary and provide information on their mood and ongoing thoughts.

Results: Depressed subjects reported more episodes of daily rumination compared with non-pathological participants. In line with a dimensional approach to psychopathology, in both groups rumination was associated with greater autonomic nervous system dysfunctions (i.e. reduced heart rate variability) and mood worsening compared to being focused on a task or mind wandering. Moreover, depression levels were inversely correlated with heart rate variability during episodes of rumination.

Conclusions: Understanding these mechanisms may help clarify the role of rumination in the still unclear association between psychopathology, chronic stress, and health.

Key words: rumination, heart rate variability, autonomic nervous system, ecological momentary assessment, major depressive disorder, mood

Introduzione

Il termine *mind wandering* viene utilizzato in riferimento alla modalità di default di funzionamento della nostra mente che, quando non è attivamente impegnata in un'attività oppure quando sta svolgendo un compito monotono o ripetitivo, vaga. Esempi tipici di questo fenomeno sono dati da ciò che ci accade quando siamo alla guida della nostra automobile oppure quando, senza neppure rendercene conto, ci ritroviamo a dover leggere più volte la stessa pagina di un libro. Negli ultimi decenni è emerso un crescente interesse nei confronti di questa tendenza a vagare della mente quale segno distintivo del disturbo depressivo maggiore ed è a oggi aperto il dibattito circa il suo essere causa o conseguenza dell'umore depresso. Diversi studi sembrano dimostrare che la difficoltà a rimanere focalizzati sul momento presente sia una conseguenza dello stato depressivo. Ad esempio, Smallwood e colleghi (2009) hanno condotto uno studio in cui l'umore dei partecipanti era manipolato sperimentalmente ed hanno osservato una minore capacità di prestare attenzione a un compito in seguito all'induzione di tristezza. Poerio e collaboratori (2013) hanno confermato questo risultato mediante una ricerca a maggiore validità ecologica della durata di una settimana. In questo studio si è visto che la tristezza tende a precedere la distraibilità, mentre non sembrerebbe sussistere la relazione inversa (Poerio et al. 2013). Altri autori hanno al contrario proposto che il vagare della mente può essere non solo una

conseguenza, ma anche la vera e propria causa di un umore negativo. In uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista *Science*, Killingsworth e Gilbert (2010) hanno monitorato 2.250 partecipanti mediante l'utilizzo di smartphone, chiedendo loro quanto fossero felici, cosa stessero facendo in quel momento, se stessero pensando all'attività in corso o a qualcos'altro di piacevole, neutro, o sgradevole. Gli autori arrivano a concludere che, indipendentemente dalla valenza emotiva dei pensieri, il viaggiare della mente è la causa (non la conseguenza) dell'infelicità (come riportato nel titolo del manoscritto: “*Una mente errante è una mente infelice*”; Killingsworth e Gilbert 2010). Questa conclusione è supportata da altri studi che hanno osservato una relazione fra una maggiore propensione al pensiero intrusivo e la tendenza alla disforia (Murphy et al. 2013; Smallwood et al. 2007).

Coerentemente con questi risultati, si è osservato che molti interventi terapeutici mirati a migliorare il controllo sui pensieri intrusivi, come la terapia cognitiva basata sulla mindfulness (MBCT; Teasdale 1999) risulterebbero particolarmente efficaci nel prevenire le ricadute nel disturbo depressivo maggiore (Williams e Kuyken 2012). L'efficacia di questi approcci sarebbe data dal fatto che, diminuendo la tendenza della mente a vagare, si riduce la possibilità di insorgenza della ruminazione (es. Marchetti et al. 2014), un fattore riconosciuto di vulnerabilità per l'insorgenza, il mantenimento e le ricadute del disturbo depressivo maggiore (Nolen-Hoeksema et al. 2008). A differenza del *mind wandering*, la ruminazione non comporta il semplice vagare della mente, quanto piuttosto il rimanere “impantanati” su una serie di pensieri negativi senza riuscire a scacciarli. In particolare, la ruminazione depressiva è stata definita come “comportamenti e pensieri focalizzati sui propri sintomi e sulle loro implicazioni” (Nolen-Hoeksema 1991, p. 569) e la domanda “*Perché capitano tutte a me?*” ne è un esempio tipico.

Va tenuto presente che, contrariamente a quanto accade durante la ruminazione depressiva, il semplice vagare della mente può anche avere una serie di effetti positivi, come il problem-solving o la creatività (Smallwood e Schooler 2015 per una rassegna aggiornata della letteratura). Al contrario, la ruminazione è stata finora associata solamente a conseguenze maladattive sia a livello di tono dell'umore (es. Ottaviani et al. 2011), sia sulla salute attraverso un'alterazione cronica della funzionalità del sistema nervoso autonomo (es. Ottaviani et al. 2013, 2015). La ruminazione sembra infatti determinare una riduzione della variabilità interbattito, un indice in grado di riflettere la funzionalità dell'organismo a livello cognitivo ed emotivo, dato dall'interazione fra l'attività del sistema nervoso simpatico e quella del sistema nervoso parasimpatico (Thayer et al. 2012). La riduzione di tale indice durante la ruminazione sarebbe dovuta al fatto che, durante questo processo cognitivo, gli individui sono impegnati nella risoluzione di un problema e rispondono a livello fisiologico come se fossero di fronte alla presenza di un vero e proprio “pericolo” (Thayer et al. 2012). Se prolungata come nel caso della ruminazione depressiva, questa attivazione cronica a livello fisiologico può avere effetti patogeni (Thayer et al. 2010).

Date queste premesse, il presente studio mira a indagare se il vagare con la mente sia di per sé associato a una serie di conseguenze disadattive, come il peggioramento dell'umore o alterazioni a livello del sistema nervoso autonomo oppure se questo avviene solo quando tale modalità di pensiero prende la forma della ruminazione depressiva. Questa problematica è stata affrontata direttamente solo in uno studio di laboratorio precedentemente condotto su un campione di soggetti non patologici (Ottaviani et al. 2013). I risultati hanno mostrato che una mente errante non ha conseguenze disfunzionali, se non quando diventa ruminazione depressiva o rimuginio ansioso. Qui ci si pone l'obiettivo di replicare tali risultati in un campione di pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore mediante l'utilizzo di un protocollo maggiormente ecologico. L'assessment ecologico è stato suggerito come il metodo più appropriato per indagare

la depressione per una serie di ragioni: 1) contribuisce a evitare il bias verso i ricordi negativi che caratterizza questa forma psicopatologica; 2) facilita la generalizzazione alla vita reale; 3) se associato ad una valutazione simultanea di specifici parametri fisiologici può in ultima analisi contribuire a spiegare perché i pazienti affetti da depressione maggiore abbiano un aumentato rischio di sviluppo di disturbi cardiovascolari; 4) gli approfondimenti ottenuti mediante questo tipo di valutazione non sono utili solamente a ricercatori e clinici, ma anche agli stessi pazienti (Aan het Rot et al. 2012, per una rassegna della letteratura).

Numerosi studi hanno indagato il vagare della mente mediante l'utilizzo di un assessment di tipo ecologico (Carriere et al. 2013; Killingsworth e Gilbert 2010; McVay et al. 2009; Unsworth et al. 2012), tuttavia si sono focalizzati su soggetti non patologici e nessuno di essi ha contemporaneamente monitorato l'attività fisiologica dei partecipanti. Quest'ultima è stata più frequentemente presa in considerazione nell'ambito specifico della ruminazione depressiva e del rimuginio ansioso (Pieper et al. 2007, 2010; Brosschot et al. 2007; Ottaviani et al. 2011; Slatcher et al. 2010; Weise et al. 2013), ma anche in questo caso su campioni di soli soggetti non patologici. Nel complesso, i risultati mostrano un'associazione fra ruminazione o rimuginio e attivazione fisiologica sostenuta. I pochi studi ecologici finora condotti su pazienti affetti da depressione maggiore si sono concentrati sul cortisolo, evidenziando una disfunzione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene in risposta alla ruminazione circa i problemi quotidiani in questa specifica condizione psicopatologica (Peeters et al. 2003a, 2004; Putnam e McSweeney 2008). In questo particolare ambito la carenza di studi che associno l'assessment ecologico ad un monitoraggio fisiologico, in particolare del sistema nervoso autonomo, è inaspettata, soprattutto se si considerano le profonde disfunzioni autonome (es. riduzione cronica della variabilità interbattito) che caratterizzano la depressione maggiore (Koschke et al. 2009; Udupa et al. 2007; Wang et al. 2013). A questo va aggiunto che la variabilità del battito cardiaco è risultata un predittore significativo di risposta al trattamento e di remissione dal disturbo depressivo (Chambers e Allen 2002; Jain et al. 2014) e il biofeedback su questo particolare indice fisiologico sembra uno strumento promettente per il trattamento della depressione maggiore (Karavidas et al. 2007).

Sulla base dei risultati ottenuti precedentemente in individui non patologici (Ottaviani et al. 2013), ipotizziamo che il vagare della mente cessi di svolgere la sua funzione adattiva e si trasformi in un fattore di rischio per la salute ogni volta che diventa rigido e inflessibile, ovvero quando prende la forma di ruminazione. Per prima cosa ci aspettiamo che nei soggetti depressi si verifichino maggiori episodi giornalieri di ruminazione rispetto ai controlli e che questi siano associati a riduzioni della variabilità interbattito e ad un peggioramento del tono dell'umore. In linea con un approccio dimensionale alla psicopatologia, ci si attende inoltre che la ruminazione sia solo quantitativamente e non qualitativamente diversa nella depressione maggiore, dunque che le conseguenze a livello fisiologico e affettivo siano le stesse su entrambi i gruppi considerati. Sempre sulla base di un modello dimensionale, ci si aspetta che vi sia una correlazione fra l'ipotizzata diminuzione della variabilità interbattito durante la ruminazione e il livello di depressione auto-riportato in entrambi i gruppi.

Metodo

Campione

Il campione è composto da 18 soggetti – 12 donne e 6 uomini; età media = 38.4 (DS: 12.1) anni – con diagnosi di episodio depressivo maggiore e 18 controlli – 11 donne e 7 uomini; età

media = 30.1 (DS: 10.5) anni. I partecipanti sono stati reclutati mediante l'utilizzo di volantini o presso centri clinici specializzati. Criteri di esclusione: età minore di 18 anni, diagnosi di disturbi psicotici o di personalità, corrente ideazione suicidaria, diagnosi di malattia cardiaca o altre gravi malattie mediche, uso di droghe o farmaci che possono influire sul sistema cardiovascolare, obesità (indice di massa corporea > 32kg/m²) o gravidanza. I partecipanti hanno ricevuto un rimborso per la partecipazione. Il protocollo sperimentale è stato approvato dal Comitato Etico locale (UCLA Institutional Review Board).

Procedura

Dopo aver firmato il modulo di consenso informato, tutti i partecipanti sono stati sottoposti all'Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV (SCID) oppure al Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) al fine di confermare (gruppo sperimentale) o escludere (gruppo di controllo) la diagnosi di disturbo depressivo maggiore. I partecipanti hanno in seguito compilato i questionari online e sono stati istruiti circa l'utilizzo del diario elettronico implementato su uno smartphone. A questo punto sono stati applicati gli elettrodi per la rilevazione del tracciato ECG al torace, i partecipanti hanno lasciato il laboratorio e sono tornati allo scadere delle 24 ore per restituire la strumentazione, compilare i restanti questionari online e ricevere il compenso e le dovute spiegazioni.

Questionari

Durante la prima sessione di laboratorio, ai partecipanti è stato chiesto di completare una serie di questionari on line riguardanti le informazioni socio-demografiche (età, sesso), legate allo stile di vita (consumo di nicotina, alcol e caffeina, esercizio fisico) e i livelli di depressione (Patient Health Questionnaire-9; Kroenke et al. 2001; e Beck Depression Inventory; Beck 1996). Sono state inoltre valutate due forme di pensiero intrusivo: 1) la ruminazione depressiva (Ruminative Responses Scale; Nolen-Hoeksema e Morrow 1991), misurata sulla base dell'intrusività dei pensieri centrati su di sé (es. Pensi "Perché reagisco sempre in questo modo?"), focalizzati sul sintomo (es. Pensi a quanto sia difficile concentrarti) e sulle possibili cause e conseguenze del proprio stato d'animo (es. Pensi "non sarò in grado di svolgere il mio lavoro se non mi libero di questo") e 2) il rimuginio ansioso (Penn State Worry Questionnaire; Meyer et al. 1990), che si concentra principalmente sulle preoccupazioni future (es. "Appena ho finito di fare qualcosa, subito inizio a rimuginare sulle altre cose che ho ancora da fare") ed è quindi prevalente nei disturbi d'ansia, ma presente anche nel disturbo depressivo maggiore.

Diario elettronico

I partecipanti sono stati dotati di un diario elettronico implementato su di uno smartphone. A intervalli di tempo variabili (circa ogni 30 minuti), un allarme sonoro ha segnalato ai partecipanti il momento di completare il diario, chiedendo loro di riportare: a) il contenuto dei propri pensieri in quel momento; b) la durata di tali pensieri (5 minuti, 10 minuti, 20 minuti o dall'ultima compilazione); c) l'eventuale occorrenza di eventi stressanti nel periodo precedente (si/no); d) informazioni su numerosi fattori che possono influire sulla frequenza cardiaca (FC), tra cui la postura, l'attività fisica, e il consumo di cibo, caffeina, nicotina e alcol, ecc.) il tono dell'umore ("In questo momento quanto ti senti": stanco, ansioso, triste, felice, arrabbiato e annoiato)

valutato su una scala Likert a 5 punti (da “Per nulla” a “Moltissimo”). Il diario comprendeva ulteriori domande che non saranno prese in considerazione nell’ambito del presente articolo. Sulla base di contenuto, valenza, dimensione temporale e ripetitività, i pensieri dei partecipanti sono stati ricodificati come: 1) focus sul compito, 2) vagare con la mente e 3) ruminazione.

Assessment fisiologico

La FC è stata monitorata mediante lo strumento portatile Bodyguard 2 (Firstbeat). La variabilità del battito cardiaco (heart rate variability; HRV) è stata ottenuta utilizzando il software Kubios HRV (Tarvainen et al. 2014) ed è stata calcolata per l’intervallo di tempo corrispondente alla risposta del soggetto circa la durata del pensiero intrusivo (5, 10, 20 o 30 minuti).

Analisi dei dati

I dati sono espressi come medie e deviazioni standard. Le analisi sono state effettuate mediante il software Systat 12.0 (Systat Software Inc., Richmond, CA).

Per valutare gli effetti dei fattori socio-demografici sulle variabili dipendenti, sono state effettuate delle correlazioni di Pearson tra FC e HRV durante le ore di veglia e indice di massa corporea, età, anni di istruzione, reddito, attività fisica, alcol e consumo di nicotina. Le eventuali differenze di genere sono state valutate mediante t-test.

Le eventuali differenze nel numero di episodi di ruminazione, FC e HRV durante la veglia e fattori disposizionali tra i due gruppi sono stati valutati mediante t-test e test del chi-quadrato.

È stata successivamente eseguita una serie di modelli di regressione misti aventi il processo cognitivo in corso (focus sul compito, vagare con la mente, ruminazione), il gruppo (depressi vs controlli) e l’interazione fra queste due variabili come predittori e FC, HRV e umore come variabili dipendenti. Le variabili socio-demografiche che alle analisi preliminari hanno mostrato una relazione significativa con una delle variabili dipendenti sono stati inserite come predittori nel corrispettivo modello di regressione.

Infine, sono state condotte delle correlazioni di Spearman al fine di studiare le relazioni fra i livelli di depressione e la variabilità del battito cardiaco durante gli episodi di ruminazione.

Risultati

Le uniche associazioni significative, emerse tra le variabili socio-demografiche e le variabili dipendenti, sono state: la correlazione tra FC e consumo di caffeina ($r = 0.34$; $p = 0.04$) e tra HRV ed età ($r = -0.40$; $p = 0.02$) e consumo di nicotina ($r = -0.38$; $p = 0.02$). Queste variabili sono dunque state incluse nei corrispettivi modelli di regressione.

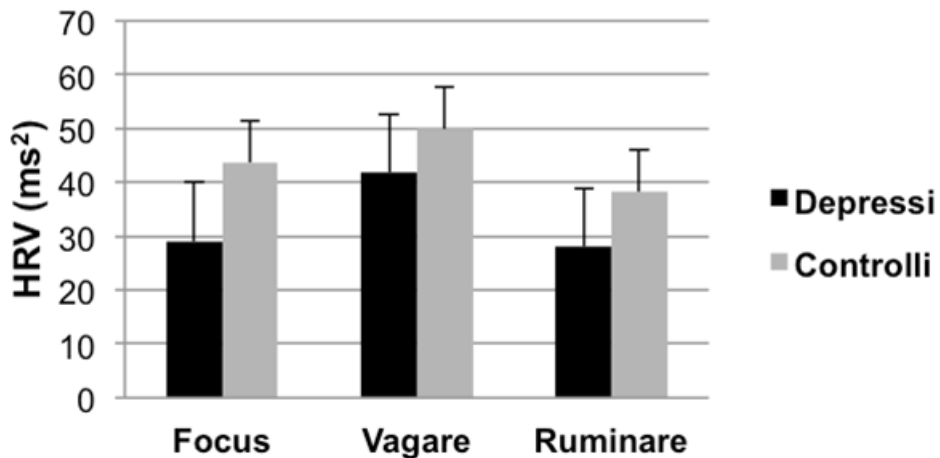
Rispetto ai controlli sani, i soggetti affetti da depressione erano caratterizzati da un’età superiore ($t = 2.2$), un indice di massa corporea più elevato ($t = 2.9$), e un numero maggiore di episodi di ruminazione ($t = 2.2$), nonché punteggi più elevati al Beck Depression Inventory ($t = 6.9$) e Ruminative Responses Scale ($t = 8.6$). Inoltre, i soggetti depressi hanno mostrato un maggior consumo di caffeina ($\chi^2 = 5.6$) e una maggiore tendenza a non avere un impiego ($\chi^2 = 9.2$) rispetto ai controlli. Infine i soggetti con diagnosi di disturbo di depressione maggiore sono risultati caratterizzati da una maggiore FC ($t = 2.9$) e una minore HRV durante la veglia ($t = -2.1$).

Per quanto riguarda la previsione della FC, la variabile Gruppo è risultata il solo predittore significativo, con i soggetti depressi caratterizzati da una maggiore FC rispetto ai controlli ($F(1,$

563) = 7.20; $p = 0.01$), indipendentemente dal processo cognitivo in corso.

Il Processo Cognitivo in atto è invece risultato un predittore significativo della HRV (**figura 1**), mostrando, a prescindere dal gruppo, una minore HRV associata alla ruminazione rispetto al semplice vagare con la mente o all'essere focalizzati su un compito ($F(2, 562) = 12.28$; $p < 0.0001$). La variabile Gruppo ha anche mostrato di svolgere un ruolo significativo nella previsione della HRV con i soggetti depressi caratterizzati da una minore variabilità rispetto ai controlli ($F(1, 562) = 12.68$; $p < 0.0001$). Età ($F(1, 563) = 6.6$; $p = 0.01$) e nicotina ($F(1, 563) = 21.05$; $p < 0.0001$) sono risultati a loro volta predittori significativi del modello di regressione avente HRV come variabile dipendente.

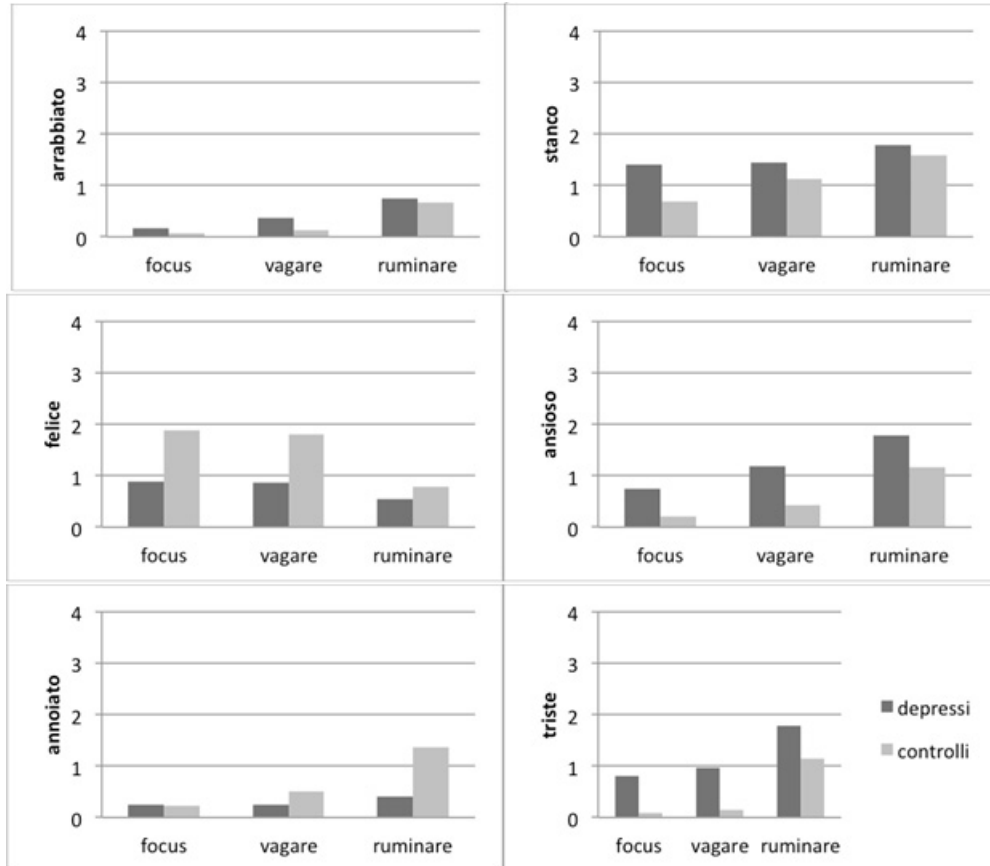
Figura 1. Valori di variabilità interbattito (HRV) nei periodi durante i quali i partecipanti (depressi e controlli) hanno riportato di essere focalizzati sul compito, vagare con la mente o ruminare, controllando statisticamente per l'effetto dell'età e della caffeina



Per quanto riguarda il tono dell'umore, la variabile Gruppo è risultata significativamente implicata nella previsione delle seguenti variabili dipendenti: stanco – $F(1, 564) = 4.66$; $p = 0.03$ –, ansioso – $F(1, 564) = 20.75$; $p < 0.0001$ –, triste – $F(1, 564) = 13.83$; $p < 0.0001$ – e annoiato – $F(1, 564) = 10.57$; $p = 0.001$ –, con i soggetti depressi caratterizzati da un peggior tono dell'umore rispetto ai controlli non patologici. Il Processo Cognitivo in corso è risultato un predittore significativo di: stanco – $F(2, 564) = 14.52$; $p < 0.0001$ –, ansioso – $F(2, 564) = 60.61$; $p < 0.0001$ –, triste – $F(2, 564) = 66.29$; $p < 0.0001$ –, felice – $F(2, 564) = 23.14$; $p < 0.0001$ –, arrabbiato – $F(2, 564) = 35.18$; $p < 0.0001$ – e annoiato – $F(2, 564) = 32.47$; $p < 0.0001$ – con la ruminazione sempre accompagnata da un tono dell'umore peggiore rispetto al vagare con la mente e all'essere focalizzati sul compito.

Un'interazione significativa Gruppo x Processo Cognitivo è emersa per felice – $F(2, 564) = 6.40$; $p = 0.002$ – e annoiato – $F(2, 564) = 17.21$; $p < 0.0001$ –. In particolare, i controlli sani hanno riportato di essere meno felici e più annoiati durante la ruminazione rispetto a quando vagavano semplicemente con la mente o erano focalizzati sul compito, mentre i pazienti depressi

Figura 2. Tono dell'umore nei periodi durante i quali i partecipanti (depressi e controlli) hanno riportato di essere focalizzati sul compito, vagare con la mente o ruminare



hanno riportato di essere ugualmente felici e annoiati indipendentemente dal processo cognitivo in corso.

Alla luce della forte correlazione riscontrata fra i due strumenti utilizzati per misurare il livello di depressione ($r = .65$), si è scelto di utilizzare solamente il Patient Health Questionnaire-9 al fine di valutare l'associazione esistente fra livelli di depressione e variabilità del battito cardiaco durante gli episodi di ruminazione. Le due variabili sono risultate inversamente correlate ($r = - 0.39$).

Discussione

In linea con la nostra opinione che il vagare con la mente non sia di per sé disadattivo ma lo diventi quando prende la forma di ruminazione, solo quest'ultima è risultata associata a fattori di rischio per la salute (ridotta variabilità del battito cardiaco) e ad un peggioramento del tono dell'umore. Diversi studi precedenti, condotti in laboratorio ed ecologici, hanno osservato una

ridotta variabilità del battito cardiaco durante la ruminazione depressiva (es. Chiave et al. 2008; Ottaviani et al. 2008; Ottaviani e Shapiro 2011) e il rimuginio ansioso (es. Brosschot et al. 2007; Castaneda et al. 2004; Delgado et al. 2009; Hoffmann et al. 2005; Ottaviani et al. 2014) in soggetti non patologici. In questo studio abbiamo replicato ed esteso i nostri precedenti risultati (Ottaviani et al. 2013) in due modi: 1) dal laboratorio alla vita quotidiana e 2) da una popolazione non patologica a pazienti con una diagnosi di disturbo depressivo maggiore.

Il gruppo di soggetti con diagnosi di depressione è risultato, in generale, caratterizzato da una maggiore frequenza cardiaca e da una minore variabilità del battito cardiaco rispetto ai controlli. Questo risultato conferma quanto osservato in altri studi (es. Koschke et al. 2009) e ha importanti implicazioni cliniche considerando che una ridotta variabilità del battito cardiaco: 1) è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità (Thayer et al. 2010); 2) risulta essere un vero e proprio tratto distintivo della depressione e non solo una mera conseguenza della terapia farmacologica (Brunoni et al. 2013). A questo va aggiunto che la ruminazione ha portato ad un'ulteriore riduzione della variabilità del battito cardiaco sia nei soggetti depressi che nei controlli, confermando il possibile ruolo di questa modalità di pensiero intrusivo come concausa dell'aumentato rischio cardiovascolare presente nei disturbi dell'umore (Larsen e Christenfeld 2009). La variabilità del battito cardiaco è un indice di particolare importanza poiché, riflettendo il livello di integrazione funzionale fra la corteccia prefrontale ventro-mediale, il tronco encefalico e la fisiologia periferica, svolge funzioni importanti per l'organismo quali la capacità di adattamento e flessibilità in risposta ai continui mutamenti ambientali (Thayer e Lane 2009; Thayer et al. 2012).

In linea con un modello dimensionale della psicopatologia, la variabilità del battito cardiaco è risultata inversamente associata ai punteggi di depressione. Lo stesso risultato è stato ottenuto precedentemente dal nostro gruppo di ricerca utilizzando indici diversi di funzionalità del nervo vago, come ad esempio la sensibilità barorecettoriale in una popolazione sana (Ottaviani et al. 2009). Una ridotta variabilità del battito cardiaco è stata associata a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari (Thayer et al. 2010 per una rassegna della letteratura), depressione maggiore (es. Koschke et al. 2009; Ottaviani et al. 2015) e ruminazione (Ottaviani et al. 2008, 2014; Ottaviani e Shapiro 2011). Una prolungata disregolazione autonoma è stata inoltre proposta come uno dei potenziali meccanismi che legano depressione, stress e disturbi cardiovascolari (Gerin et al. 2012; Larsen e Christenfeld 2009). Solo la conduzione di studi longitudinali potrà chiarire la direzione delle relazioni fra questi elementi.

Indipendentemente dal processo cognitivo in corso, i soggetti depressi hanno riportato un peggior tono dell'umore rispetto ai controlli, a eccezione fatta dei livelli di rabbia. Questo dato, oltre ad essere intuitivamente evidente, risulta coerente con una serie di studi ecologici in cui la depressione maggiore è risultata associata a minori livelli di affettività positiva e maggiori livelli di affettività negativa rispetto ai controlli sani (es. Bylsma et al. 2011; Peeters et al. 2003b). Accanto a questa differenza fra la popolazione clinica e quella di controllo, entrambi i gruppi hanno riportato di essere più ansiosi, tristi, stanchi e arrabbiati durante la ruminazione rispetto al semplice vagare con la mente o all'essere focalizzati sul compito, replicando ancora una volta i risultati precedentemente ottenuti sugli effetti depressogenici della ruminazione (Ottaviani et al. 2011, 2013, 2015). Le conseguenze della ruminazione sull'umore qui osservate forniscono un ulteriore supporto alla *Response Style Theory* di Nolen-Hoeksema (2004), secondo cui la ruminazione agirebbe attivando pensieri e ricordi negativi, esacerbando così l'impatto dell'umore depresso sulle cognizioni e aumentando la probabilità che gli individui possano fare inferenze depressogeniche sulla loro attuale situazione.

In contrasto con i risultati ottenuti da altri autori (es. Killingsworth e Gilbert 2010; Smallwood et al. 2004), il semplice vagare con la mente ha avuto, sia nei soggetti affetti da depressione sia nei controlli, conseguenze sull'umore o a livello di attivazione fisiologica simili a quelle associate all'essere focalizzati sul compito. Questo dato è coerente con la definizione di questo processo come "la modalità di funzionamento di default del nostro cervello" (Mason et al. 2007) e perciò possa difficilmente essere maladattivo a livello psichico e somatico. È possibile che l'incoerenza dei nostri risultati rispetto agli studi precedenti sia dovuta al fatto che in questi ultimi non è mai stato effettuato un confronto diretto fra il vagare con la mente e il ruminare; al contrario, molto probabilmente la ruminazione è stata inclusa nelle precedenti operazionalizzazioni di *mind wandering*. A nostro parere, è molto importante capire quando il pensiero spontaneo risulta funzionale (ad esempio per la creatività e l'insight) e quando non lo è, soprattutto per i disturbi dell'umore. Nel loro recente modello teorico, Top e colleghi (2014) suggeriscono che è possibile fare specifiche previsioni a livello neuro-comportamentale circa gli stati cognitivi adattativi versus quelli disadattativi sulla base della teoria dei sistemi di controllo (*theory of predictive and reactive control systems*; Tops et al. 2014), arrivando a proporre un intervento terapeutico ad hoc per la cosiddetta "mente ruminante". L'idea che il vagare della mente non sia di per sé disfunzionale in termini di conseguenze per la salute e per l'umore è stata ulteriormente supportata da uno studio longitudinale nel quale, ancora una volta, solo la ruminazione è risultata associata a fattori di rischio conclamati ad un anno di distanza (Ottaviani e Couyoumdjian 2013).

Come previsto, i partecipanti con diagnosi di depressione maggiore hanno mostrato punteggi più elevati a tutti i questionari disposizionali somministrati. Oltre ai maggiori livelli di depressione, il gruppo clinico mostrava livelli più elevati di ruminazione di tratto, in particolare focalizzata sui sintomi depressivi, rispetto ai controlli. L'associazione tra la ruminazione e il disturbo depressivo maggiore è uno dei risultati maggiormente replicati in letteratura (es. Nolen-Hoeksema et al. 2008). La ruminazione è stata infatti associata ad una maggiore durata ed entità degli episodi depressivi e ad un aumento dell'ideazione suicidaria (es. Eshun 2000; Lyubomirsky e Tkach 2004; Smith et al. 2006), oltre a essere risultata un predittore significativo dell'insorgenza della depressione a distanza di oltre due anni (Nolen-Hoeksema 2000; Spasojevic e Alloy 2001).

Inaspettatamente, i soggetti depressi non sono risultati caratterizzati da maggiori livelli di rimuginio ansioso rispetto ai controlli. Nonostante possa sembrare intuitivo che il rimuginio circa le minacce future sia maggiormente correlato ai disturbi di ansia rispetto alla depressione, il nostro risultato è in disaccordo con gli studi che hanno mostrato un'equivalenza a livello di ruminazione e rimuginio nel prevedere ansia e depressione (Hong 2007; Segerstrom et al. 2000). Va tuttavia notato che gli studi appena citati sono stati condotti su soggetti sani (studenti universitari), mentre questo studio è stato condotto su una popolazione clinica. Inoltre, Verstraeten e colleghi (2011) hanno recentemente portato prove a favore della specificità del rimuginio come fattore di vulnerabilità per lo sviluppo dei sintomi di ansia (e non depressivi) nei bambini.

Un importante limite di questo studio è costituito dalla ridotta numerosità del campione, dovuta alla difficoltà di reclutamento dei pazienti depressi per una ricerca della durata di 24 ore. Per superare questo limite, ci si è serviti di misurazioni ripetute e le analisi principali sono state condotte utilizzando modelli di regressione misti. Inoltre, il campione non è equamente distribuito per quanto riguarda il genere. Pur riflettendo il fatto che la depressione sia più frequente nelle donne rispetto agli uomini, questo potrebbe avere portato a un bias in alcuni dei nostri risultati, come ad esempio l'inaspettata assenza di differenze di genere nei livelli di variabilità interbattito. Nonostante i limiti appena descritti, questi risultati pongono la base per

la conduzione di studi futuri volti a chiarire il legame ancora oscuro tra depressione e rischio cardiovascolare, suggerendo che – se prolungata – la riduzione della variabilità interbattito che caratterizza la ruminazione possa giocare un ruolo cruciale in questa relazione.

Bibliografia

- Aan het Rot M, Hogenelst K, Schoevers RA (2012). Mood disorders in everyday life: A systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clinical Psychological Review* 32, 6, 510-523.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. Psychological Corporation, San Antonio.
- Besharat MA, Nia ME, Farahani H (2013). Anger and major depressive disorder: The mediating role of emotion regulation and anger rumination. *Asian Journal of Psychiatry* 6, 1, 35-41.
- Brosschot JF, Van Dijk E, Thayer JF (2007). Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *International Journal of Psychophysiology* 63, 1, 39-47.
- Brunoni AR, Kemp AH, Dantas EM, Goulart AC, Nunes MA, Boggio PS, Mill JG, Lotufo PA, Fregni F, Benseñor IM (2013). Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 9, 1937-1949.
- Bylsma LM, Taylor-Clift A, Rottenberg J (2011). Emotional reactivity to daily events in major and minor depression. *Journal of Abnormal Psychology* 120, 1, 155-167.
- Carriere JS, Seli P, Smilek D (2013). Wandering in both mind and body: Individual differences in mind wandering and inattention predict fidgeting. *Canadian Journal of Experimental Psychology* 67, 1, 19-31.
- Castaneda JO, Segerstrom SC (2004). Effect of stimulus type and worry on physiological response to fear. *Journal of Anxiety Disorders* 18, 6, 809-823.
- Chambers AS, Allen JJ (2002). Vagal tone as an indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology* 39, 6, 861-864.
- Delgado LC, Guerra P, Perakakis P, Mata JL, Perez MN, Vila J (2009). Psychophysiological correlates of chronic worry: Cued versus non-cued fear reaction. *International Journal of Psychophysiology* 74, 3, 280-287.
- Eshun S (2000). Role of gender and rumination in suicide ideation: A comparison of college samples from Ghana and the United States. *Cross-Cultural Research* 34, 3, 250-263.
- Gerin W, Zawadzki MJ, Brosschot JF, Thayer JF, Christenfeld NJ, Campbell TS, Smyth JM (2012). Rumination as a mediator of chronic stress effects on hypertension: a causal model. *International Journal of Hypertension*, 453465. doi: 10.1155/2012/453465
- Hofmann SG, Moscovitch DA, Litz BT, Kim H, Davis LL, Pizzagalli DA (2005). The worried mind: Autonomic and prefrontal activation during worrying. *Emotion* 5, 4, 464-475.
- Hong RY (2007). Worry and rumination: differential associations with anxious and depressive symptoms and coping behavior. *Cognitive Therapy and Research* 45, 2, 277-290.
- Jain FA, Cook IA, Leuchter AF, Hunter AM, Tartter M, Davydov DM, Ottaviani C, Crump C, Shapiro D (2014). Heart rate variability and treatment outcome in major depression: a pilot study. *International Journal of Psychophysiology* 93, 2, 204-210.
- Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, Malinovsky I, Radvanski D, Hasset A (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiological Biofeedback* 32, 1, 19-30.
- Killingsworth MA, Gilbert DT (2010). A wandering mind is an unhappy mind. *Science* 330, 6006, 932.
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bär KJ (2009). Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosomatic Medicine* 71, 8, 852-860.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine* 16, 9, 606-613.
- Larsen BA, Christenfeld NJ (2009). Cardiovascular disease and psychiatric comorbidity: the potential role of perseverative cognition. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 791017. doi:10.1155/2009/791017.

- Lyubomirsky S, Tkach C (2004). The consequences of dysphoric rumination. In Papageorgiou C, Wells A (Eds) *Rumination: Nature, theory, and treatment of negative thinking in depression*, pp. 21-41. Chichester, England, John Wiley & Sons.
- Marchetti I, Van de Putte E, Koster EHW (2014). Self-generated thoughts and depression: From daydreaming to depressive symptoms. *Frontiers in Human Neuroscience* 8, 131. doi: 10.3389/fnhum.2014.00131
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science* 315, 5810, 393-395.
- McVay JC, Kane MJ, Kwapil TR (2009). Tracking the train of thought from the laboratory into everyday life: An experience-sampling study of mind-wandering across controlled and ecological contexts. *Psychonomic Bulletin & Review* 16, 5, 857-863.
- Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behavior Research and Therapy* 28, 6, 487-495.
- Murphy F, Macpherson K, Jeyabalasingham T, Manly T, Dunn B (2013). Modulating mind-wandering in dysphoria. *Frontiers in Psychology* 4, 888. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00888.
- Nolen-Hoeksema S (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 4, 569-582.
- Nolen-Hoeksema S (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology* 109, 3, 504-511.
- Nolen-Hoeksema S, Morrow J (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *Journal of Personality and Social Psychology* 61, 1, 115-121.
- Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on Psychological Science* 3, 5, 400-424. doi:10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x
- Nolen-Hoeksema S (2004). The response styles theory. In Papageorgiou C, Wells A (Eds) *Depressive rumination: Nature, theory, and treatment*, pp. 107-124. Wiley, New York.
- Ottaviani C, Borlimi R, Brighetti G, Caselli G, Favaretto E, Giardini I, Marzocchi C, Nucifora V, Rebecchi D, Ruggiero GM, Sassaroli S (2014). Worry as an adaptive avoidance strategy in healthy controls but not in pathological worriers. *International Journal of Psychophysiology* 93, 3, 349-355.
- Ottaviani C, Couyoumdjian A (2013). Pros and cons of a wandering mind: A prospective study. *Frontiers in Psychology* 4, 524. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00524.
- Ottaviani C, Shahabi L, Tarvainen M, Cook I, Abrams M, Shapiro D (2015). Cognitive, behavioral, and autonomic correlates of mind wandering and perseverative cognition in major depression. *Frontiers in Neuroscience* 8, 433. doi: 10.3389/fnins.2014.00433.
- Ottaviani C, Shapiro D (2011). Do we need a stressor to be stressed? Insights from cardiac regulation. *Japanese Psychological Research* 53, 2, 155-162.
- Ottaviani C, Shapiro D, Couyoumdjian A (2013). Flexibility as the key for somatic health: From mind wandering to perseverative cognition. *Biological Psychology* 94, 1, 38-43.
- Ottaviani C, Shapiro D, Davydov DM, Goldstein IB (2008). Autonomic Stress Response Modes and Ambulatory Heart Rate Level and Variability. *Journal of Psychophysiology* 22, 1, 28-40.
- Ottaviani C, Shapiro D, Fitzgerald L (2011). Rumination in the lab: What happens when you go back to everyday life? *Psychophysiology* 48, 4, 453-461.
- Ottaviani C, Shapiro D, Davydov DM, Goldstein IB, Mills PJ (2009). The Autonomic Phenotype of Rumination. *International Journal of Psychophysiology* 72, 3, 267-75.
- Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J (2003). Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine* 65, 5, 836-841.
- Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J, Delespaul P, deVries M (2003b). Effects of daily events on mood states in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 112, 2, 203-211.
- Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J (2004). Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Research* 126, 1, 1-13.
- Pieper S, Brosschot JF, van der Leeden R, Thayer JF (2007). Cardiac effects of momentary assessed worry episodes and stressful events. *Psychosomatic Medicine* 69, 9, 901-909.
- Pieper S, Brosschot JF, van der Leeden R, Thayer JF (2010). Prolonged cardiac effects of momentary assessed

- stressful events and worry episodes. *Psychosomatic Medicine* 72, 6, 570-577.
- Poerio GL, Totterdell P, Miles E (2013). Mind-wandering and negative mood: does one thing really lead to another? *Consciousness and Cognition* 22, 4, 1412-1421.
- Putnam KM, McSweeney LB (2008). Depressive symptoms and baseline prefrontal EEG alpha activity: a study utilizing Ecological Momentary Assessment. *Biological Psychology* 77, 2, 237-240.
- Segerstrom SC, Tsao JC, Alden LE, Craske MG (2000). Worry and rumination: repetitive thought as a concomitant and predictor of negative mood. *Cognitive Therapy and Research* 24, 6, 671-688.
- Slatcher RB, Robles TF, Repetti RL, Fellows MD (2010). Momentary work worries, marital disclosure, and salivary cortisol among parents of young children. *Psychosomatic Medicine* 72, 9, 887-896.
- Smallwood J, Davies JB, Heim D, Finnigan F, Sudberry M, O'Connor R, Obonsawin M (2004). Subjective experience and the attentional lapse: Task engagement and disengagement during sustained attention. *Consciousness and Cognition* 13, 4, 657-690.
- Smallwood J, Fitzgerald A, Miles LK, Phillips LH (2009). Shifting moods, wandering minds: negative moods lead the mind to wander. *Emotion* 9, 2, 271-276.
- Smallwood J, O'Connor RC, Sudberry MV, Obonsawin M (2007). Mind-wandering and dysphoria. *Cognition and Emotion* 21, 4, 816-842.
- Smallwood J, Schooler JW (2015). The science of mind wandering: Empirically navigating the stream of consciousness. *Annual Review of Psychology* 66, 487-518.
- Smith JM, Alloy LB, Abramson LY (2006). Cognitive vulnerability to depression, rumination, hopelessness, and suicidal ideation: Multiple pathways to self-injurious thinking. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 36, 4, 445-456.
- Spasojevic J, Alloy LB (2001). Rumination as a common mechanism relating depressive risk factors to depression. *Emotion* 1, 1, 25-37.
- Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2014). Kubios HRV-heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 113, 1, 210-220.
- Teasdale JD (1999). Metacognition, mindfulness and the modification of mood disorders. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 6, 2, 146-155.
- Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers III JJ, Wager TD (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.
- Thayer JF, Lane RD (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, 2, 81-88.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology* 141, 2, 122-131.
- Tops M, Boksem MAS, Quirin M, IJzerman H, Koole SL (2014). Internally-directed cognition and mindfulness: An integrative perspective derived from predictive and reactive control systems theory. *Frontiers in Psychology* 5, 429. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00429.
- Udapa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, Gangadhar BN (2007). Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *Journal of Affective Disorders* 100, 1-3, 137-141.
- Unsworth N, McMillan BD, Brewer GA, Spillers GJ (2012). Everyday attention failures: an individual differences investigation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 38, 6, 1765-1772.
- Verstraeten K, Bijttebier P, Vasey MW, Raes F (2011). Specificity of worry and rumination in the development of anxiety and depressive symptoms in children. *British Journal of Clinical Psychology* 50, 4, 364-378.
- Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M (2013). Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry* 13, 187. doi: 10.1186/1471-244X-13-187.
- Weise S, Ong J, Tesler NA, Kim S, Roth WT (2013). Worried sleep: 24-h monitoring in high and low worriers. *Biological Psychology* 94, 1, 61-70.
- Williams JMG, Kuyken W (2012). Mindfulness-based cognitive therapy: a promising new approach to preventing depressive relapse. *British Journal of Psychiatry* 200, 5, 359-360.

LE TECNICHE DI NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Giordano D'Urso^{1,2}, Carla Iuliano², Teresa Sassi³, Anna D'Alessandro³, Andrea de Bartolomeis⁴

¹ Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Anestesiologia e Farmacoutilizzazione, UOSD di Psichiatria e Farmacoresistenza, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli

² Scuola di Psicoterapia Cognitiva (SPC), sede di Napoli

³ Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Area Didattico-Scientifica di Psichiatria e Psicoterapia, Scuola di Medicina dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Corrispondenza

Giordano D'Urso, Via Pansini 5, Edificio 18 Piano Terra, 80131 Napoli;

tel: 0817462652 cell: 3385714722 fax: 0817462378 e-mail: giordano.durso@unina.it

Riassunto

Il problema della resistenza al trattamento in psichiatria ha stimolato la ricerca di nuovi approcci terapeutici, portando all'introduzione delle tecniche di neuromodulazione in campo psichiatrico. Il disturbo ossessivo-compulsivo risulta resistente ai trattamenti di prima scelta nel 40-60% dei casi. Nella sua fisiopatologia sono coinvolti specifici circuiti neurali che possono essere selettivamente modulati attraverso tecniche di neuromodulazione invasiva e non invasiva. Tra le varie tecniche utilizzate sperimentalmente in questo disturbo le più promettenti sono la stimolazione magnetica transcranica e la stimolazione transcranica con correnti dirette, non solo per le prove di efficacia già fornite, ma anche per l'ottima tollerabilità e la facilità di applicazione, che potrebbero fare di esse dei trattamenti diffusamente impiegati. La combinazione di neuromodulazione e terapia cognitivo-comportamentale con esposizione e prevenzione della risposta, infine, ha consentito di ottenere risultati terapeutici sorprendenti anche in quelle condizioni cliniche altamente refrattarie, che non rispondevano a nessuno dei trattamenti ufficialmente indicati.

Parole chiave: disturbo ossessivo-compulsivo, farmacoresistenza, stimolazione magnetica transcranica, stimolazione transcranica con correnti dirette, terapia cognitivo-comportamentale, esposizione con prevenzione della risposta

NEUROMODULATION FOR THE TREATMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Abstract

Treatment resistance in psychiatric disorders has led to the development of new therapies, among which the neuromodulation techniques. Obsessive-compulsive disorder is not responsive to first-line treatments in 40-60% of patients. In its pathophysiology, specific neural networks are known to be involved, which can be selectively targeted by means of neuromodulation techniques. Among these, transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation are very promising, both for their clinical efficacy

and for their ease of use. The combination of neuromodulation and cognitive-behavioral therapy with exposure and response prevention has shown to be very effective even in very refractory patients.

Key words: obsessive-compulsive disorder, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, cognitive-behavioral therapy, exposure and response prevention

Introduzione

Le tecniche di neuromodulazione con dispositivi attivi (d'ora in poi solo neuromodulazione) hanno recentemente attratto l'interesse di clinici e ricercatori come nuovi possibili interventi terapeutici per diversi disturbi psichiatrici.

Alcune circostanze contingenti hanno favorito questo rinnovato interesse: innanzitutto, la grande quantità di informazioni provenienti dagli studi neurofisiologici e di *neuroimaging* funzionale ha consentito di formulare nuove ipotesi sul ruolo dell'attività di specifiche aree e networks cerebrali nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici; in secondo luogo, il progresso tecnologico ha consentito di sviluppare tecniche di neuromodulazione sempre più sofisticate, che consentono di verificare le ipotesi fisiopatologiche in maniera specifica attraverso un intervento focale sulle strutture implicate nei meccanismi ipotizzati e la successiva osservazione delle eventuali modifiche del fenomeno clinico; in ultimo, ma non per importanza, la psicofarmacologia di base e clinica, che ha dominato la psichiatria biologica a partire dalla metà del secolo scorso col paradigma recettoriale, sembra aver raggiunto i limiti delle sue potenzialità terapeutiche. Infatti, da diversi anni la ricerca farmacologica stenta a proporre trattamenti con meccanismi d'azione innovativi o, quel che è più importante, con maggiore efficacia terapeutica. Per conseguenza, il fenomeno della farmacoresistenza dei disturbi psichiatrici si è ormai stabilizzato intorno al 30-40% di tutti i pazienti e necessita di un'attenzione specifica da parte del mondo della ricerca e del *management* sanitario per gli elevati costi diretti e, più ancora, per l'inabilità lavorativa associata ed il carico sociale complessivo.

In questo scenario, nuove forme di trattamento che possano agire in maniera sinergica e complementare ai farmaci e alle altre terapie ufficialmente indicate nei vari disturbi sono auspicabili e necessarie. Le tecniche di neuromodulazione si prestano particolarmente ad agire in sinergia con le altre terapie e stanno conducendo a una progressiva integrazione del paradigma recettoriale, proprio dell'approccio farmacologico, con quello "circuitale", in cui le funzioni mentali sono correlate a specifici circuiti neurali, che a loro volta possono essere selettivamente modulati per scopi terapeutici o di ricerca. Tale integrazione trova il suo razionale nella fisiologia di base del sistema nervoso, secondo cui l'informazione viaggia tra i neuroni con una duplice codifica, elettrica e chimica. L'intervento combinato sulla componente elettrica dell'informazione (attraverso le tecniche di neuromodulazione) e su quella chimica (attraverso i farmaci) può consentire di ottenere effetti biologici sinergici e risultati terapeutici altrimenti irraggiungibili. Parimenti, le possibilità di integrazione della neuromodulazione con altre metodologie di approccio, quali la psicoterapia o la riabilitazione cognitiva aprono scenari estremamente affascinanti che, partendo dal campo del trattamento psichiatrico, si inoltrano nell'indagine sul rapporto mente-cervello e sui meccanismi di plasticità e metaplasticità neurale che governano il rapporto individuo-ambiente, anche indipendentemente dai processi patologici e terapeutici.

Lo scopo di questa review è di passare in rassegna i dati della letteratura scientifica che sostengono il possibile ruolo di due tecniche di neuromodulazione non invasiva di recente introduzione, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica con

correnti dirette (tDCS), nel trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Si evidenzieranno le caratteristiche della fisiopatologia e della clinica del DOC che rendono l'utilizzo della neuromodulazione particolarmente indicato e promettente in questo disturbo. Infine si approfondirà il tema della possibile sinergia terapeutica tra neuromodulazione e terapia cognitivo-comportamentale (CBT) con esposizione e prevenzione della risposta (ERP) per il trattamento del DOC.

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo e la sua “relazione privilegiata” con le tecniche di neuromodulazione

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo ha una prevalenza *lifetime* nella popolazione generale di circa il 2% (Ruscio et al. 2010), un esordio clinico che si colloca tra l'infanzia e la primissima età adulta e, generalmente, un andamento cronico. Nelle forme più gravi e resistenti al trattamento questa patologia causa una compromissione molto severa del funzionamento interpersonale e lavorativo, con ingenti costi materiali per la comunità ed enormi costi emotivi per i pazienti e le loro famiglie (Bystritsky et al. 2001; Fontenelle et al. 2010; Steketee 1997; Vikas et al. 2011).

Gli approcci terapeutici di consolidata efficacia nel DOC sono quello farmacologico e quello psicoterapico. Per la scelta del trattamento farmacologico si fa riferimento a specifici algoritmi terapeutici basati sugli studi clinici pubblicati, in cui gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SRIs), costituiscono l'approccio di prima scelta (American Psychiatric Association 2007). Il 40-60% dei pazienti con DOC, tuttavia, non risponde in maniera adeguata alle terapie farmacologiche di prima scelta e il 30% di essi è refrattario a qualsiasi trattamento farmacologico di prima e seconda scelta (Bloch et al. 2006). Da un punto di vista psicoterapico l'approccio di prima scelta nel DOC è la terapia comportamentale con esposizione e prevenzione della risposta (ERP). Alcuni dati clinici supportano anche l'utilizzo di tecniche cognitive, mentre non vi sono prove di efficacia a sostegno della psicoterapia psicodinamica o della psicoanalisi (American Psychiatric Association 2007). Tuttavia, le tecniche psicoterapiche come l'ERP, che da alcuni studi sono riportate come il trattamento in assoluto più efficace per il DOC (Foa et al. 2005), non risultano accessibili a molti pazienti a causa dei loro costi e della scarsissima offerta da parte dei sistemi di salute pubblica. Da quanto sopra discende che lo sviluppo di terapie più efficaci e facilmente accessibili per il DOC è particolarmente auspicabile.

In questo scenario, le nuove tecniche di neuromodulazione destano grande interesse, anche in considerazione del fatto che il DOC, tra i disturbi psichiatrici, ha la prerogativa di essere stato da decenni associato in maniera convincente ad un modello eziopatogenetico di tipo “circuitale”, cioè basato sulla disfunzione di specifici circuiti neurali. In particolare, il circuito tradizionalmente implicato nel DOC è il cortico-striato-talamo-corticale (CSTC), che connette le regioni ventrali e mediali dei lobi frontali ai gangli della base, e questi ultimi di nuovo alle corrispondenti aree corticali attraverso il passaggio per stazioni talamiche (Alexander 1986; Mataix-Cols e van den Heuvel 2006). Le prime ipotesi neuro-circuitali del DOC, prevalentemente basate su studi lesionali, sono state negli anni confermate dagli studi di *Neuroimaging*, che hanno dimostrato un disequilibrio funzionale, generalmente nel senso dell'iperattività, delle aree cerebrali appartenenti al circuito CSTC nei pazienti affetti da DOC rispetto alla popolazione generale (Saxena e Rauch 2000). Per spiegare tale iperattività i modelli “circuitali” del DOC ipotizzano uno squilibrio funzionale tra due vie neurali che uniscono la corteccia con i gangli della base e il talamo: una via diretta eccitatoria, che sarebbe responsabile dell'inizio e della continuazione di un dato comportamento ed una via indiretta inibitoria che garantirebbe, con un meccanismo

a feedback negativo, l'interruzione di quel dato comportamento e la possibilità di passare da un comportamento all'altro. Nel DOC la via eccitatoria prevarrebbe su quella inibitoria (Cummings 1993; Groenewegen e Uylings 2001). I primi modelli, inoltre, enfatizzavano il concetto di segregazione strutturale e funzionale dei diversi circuiti CSTC, che si ipotizzava partissero da aree distinte della corteccia frontale e corressero paralleli raggiungendo sub-territori specifici e separati dei gangli della base. Questa visione spinse a far ipotizzare una "topografia striatale" del DOC e dei disturbi ad esso correlati, che consentisse di spiegare la fisiopatologia di patologie distinte all'interno dello spettro ossessivo-compulsivo, ad esempio il DOC e la Sindrome di Tourette, semplicemente attribuendole alla disfunzione di due diversi CSTC tra loro segregati (Rauch et al. 1998).

Con l'accumularsi di nuovi dati anatomico-funzionali questi primi modelli fisiopatologici si sono rivelati eccessivamente semplicistici ed oggi sappiamo che i diversi circuiti CSTC non sono così segregati come si riteneva, ma molto collegati ed integrati tra loro, soprattutto a livello dello striato e del talamo. I modelli più recenti hanno dunque abbandonato il concetto di segregazione dei *loop* CSTC e adottato una visione a spirale della loro anatomia e funzione, in cui le informazioni passano, arricchendosi via via di nuovi elementi e sfumature, da un *loop* all'altro (Haber et al. 2010). Nella concettualizzazione attuale del DOC anche l'amigdala e l'ippocampo (e le loro interazioni con la corteccia frontale ed i circuiti CSTC) rivestono un ruolo importante, in quanto implicate nel mediare la componente emotiva ansiosa e fobica dei pazienti con questo disturbo (Milad e Rauch 2012, van Velzen et al. 2015).

Per raggiungere le attuali conoscenze anatomico-funzionali un grosso contributo è stato dato dagli studi di attivazione dei sintomi ossessivi attraverso l'esposizione dei pazienti alle situazioni temute mentre il loro cervello era scansionato con tecniche di *neuroimaging* funzionale (come fMRI, PET, SPECT). Questa metodica ha consentito di osservare "online" il correlato neurale dei sintomi ossessivi nel momento stesso in cui il paziente li esperiva. Infine, la dimostrazione finora più convincente della relazione tra l'alterazione neurofunzionale di specifiche aree cerebrali e il fenomeno clinico consiste nel fatto che all'esito di terapie farmacologiche o psicoterapiche clinicamente efficaci si normalizzano anche i parametri neurofunzionali rilevabili con le tecniche neurofisiologiche e neuroradiologiche (Nakao et al. 2014).

Il modello fisiopatologico circuitale, nella sua evoluzione, ha fatto sì che fin dagli anni '80 si sia tentato – anche se inizialmente solo con metodiche invasive ed irreversibili come la chirurgia ablativa – di interrompere i circuiti riverberanti associati alla patologia, intervenendo a vari livelli dei circuiti CSTC. Con il progresso tecnologico, le modalità dell'intervento di neuromodulazione si sono fatte via via più raffinate e selettive, fino a consentire oggi un ampio ventaglio di possibilità terapeutiche molto sofisticate. Attualmente, con le tecniche di neuromodulazione terapeutica disponibili è possibile modificare selettivamente ed in maniera reversibile la funzione di tutte le strutture che compongono il quadro circuitale descritto, sia quelle poste nelle porzioni più superficiali del parenchima cerebrale (con tecniche non invasive come la tDCS e la TMS), sia quelle più profonde (attraverso procedure invasive come la deep brain stimulation, o DBS).

Non stupisce, pertanto, che la maggior parte di tali tecniche sia stata utilizzata con risultati positivi nel DOC.

Nella presente trattazione ci occuperemo delle due tecniche, la TMS e la tDCS, che hanno già mostrato risultati promettenti nella terapia del DOC e che, non richiedendo il ricovero o procedure invasive, sono più facilmente integrabili nella comune pratica psichiatrica.

La TMS nel DOC

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica sviluppata a scopi diagnostici, che sfrutta il principio della induzione elettromagnetica per stimolare porzioni circoscritte di corteccia cerebrale. La procedura prevede che una bobina magnetica elettricamente isolata (*coil*) sia attraversata da una corrente elettrica alternata di elevata intensità e frequenza variabile, in grado di generare un campo magnetico circoscritto dell'intensità di 1,5-3T. Avvicinando il *coil* allo scalpo del soggetto in prossimità della zona cerebrale da modulare si ottiene che il campo magnetico penetri inalterato attraverso i tessuti superficiali e induca delle correnti elettriche di bassa intensità all'interno del parenchima cerebrale, estese per pochi millimetri e a profondità variabile a seconda della forma del *coil* stesso. È stato dimostrato che a seconda che la frequenza con cui l'impulso elettrico attraversa il *coil* sia maggiore o minore di 1 Hz è possibile ottenere rispettivamente un effetto di stimolazione o di inibizione dell'attività delle aree cerebrali sottostanti, grazie al reclutamento di popolazioni neuronali differenti. Durante la stimolazione il paziente, seduto su una poltrona, resta sveglio e vigile; le applicazioni terapeutiche, che durano generalmente alcune decine di minuti, vanno ripetute una o due volte al giorno per alcune settimane al fine di ottenere un effetto duraturo. Gli effetti collaterali sono lievi e transitori e sono rappresentati in genere da sensazioni di fastidio da lieve a moderato a livello del sito di applicazione, dovute alla stimolazione delle terminazioni nervose e dei muscoli dello scalpo. I principali limiti di questa tecnica sono i costi abbastanza elevati dell'apparecchiatura, la necessità che il paziente resti immobile per molti minuti, il numero elevato di applicazioni. In particolare, le ultime due caratteristiche possono provocare difficoltà pratiche, soprattutto nella gestione del paziente ansioso o agitato.

Per contro, l'elevata focalità dello stimolo e gli interessanti risultati clinici finora ottenuti rendono la TMS una tecnica di neuromodulazione estremamente promettente in ambito psichiatrico.

L'utilizzo della TMS inibitoria per il trattamento del DOC ha un solido razionale fisiopatologico, che deriva dai risultati di studi neurofisiologici che hanno dimostrato che nei pazienti con DOC vi è, rispetto ai soggetti sani, un deficit delle funzioni inibitorie centrali (correlato a un deficit del sistema GABA-ergico corticale), con un conseguente aumento dell'eccitabilità delle aree motorie e premotorie e una disfunzione dell'integrazione sensori-motoria.

Si tratta di una combinazione di caratteristiche che il DOC condivide con alcuni disturbi motori, come tic e distonie focali, suggerendo la possibilità che i medesimi meccanismi neurofisiopatologici possano riflettersi in quadri a prevalente espressività motoria (tic, distonie), cognitivo-emozionale (DOC ed altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo) o misti (Sindrome di Tourette) a seconda del subset di circuiti CSTC prevalentemente coinvolti (cognitivi ventrali, cognitivi dorsali o affettivi) (Milad e Rauch 2012).

Partendo dai dati neurofisiologici descritti si era ipotizzato che una neuromodulazione inibitoria con TMS ripetitiva a bassa frequenza, agendo selettivamente sugli interneuroni inibitori, potesse ristabilire l'equilibrio tra funzione inibitoria ed eccitatoria nella corteccia cerebrale dei pazienti ossessivi e così condurre a un miglioramento della condizione psicopatologica.

Quest'ipotesi è stata confermata sul piano clinico da 12 studi randomizzati e controllati contro placebo (RCT), effettuati dal 2001 a oggi, che, presi nel loro insieme consentono di concludere che la TMS è in grado di indurre miglioramenti statisticamente significativi della sintomatologia ossessivo-compulsiva (misurata attraverso la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS) in pazienti con DOC farmacoresistente. Nelle stesse popolazioni cliniche sono stati

segnalati anche miglioramenti della sintomatologia ansiosa e depressiva (misurati rispettivamente attraverso la Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) anche se questi ultimi non hanno raggiunto variazioni statisticamente significative. L'effetto anti-ossessivo è risultato specifico per la stimolazione inibitoria a bassa frequenza e la sua durata è variabile a seconda del sito di stimolazione prescelto, con risultati massimi quando viene stimolata la corteccia supplementare motoria bilateralmente (SMA) (Saba et al. 2015; Berlim et al. 2013). L'importanza di indirizzare la stimolazione sulla SMA per ottenere l'effetto antiossessivo può essere spiegata dalla funzione fisiologica di quest'area cerebrale; si tratta di un'area coinvolta nella pianificazione e nel controllo esecutivo dell'azione, che ha tra gli altri il compito di sopprimere i comportamenti divenuti inappropriati alla luce dei *feedback* provenienti dall'ambiente; suggestivamente, nella fenomenologia del DOC, proprio questa capacità di controllo inibitorio risulta deficitaria, sia rispetto a contenuti di coscienza intrusivi (ossessioni), sia rispetto a comportamenti ripetitivi e non necessari all'azione (compulsioni).

La parte più anteriore della SMA (pre-SMA), in particolare, avrebbe il compito di confrontare il programma sensori-motorio di un'azione finalizzata al raggiungimento di uno scopo con il feedback sensoriale che effettivamente proviene dall'ambiente durante lo svolgimento dell'azione stessa. Questa stessa area darebbe origine alla sensazione di compiutezza e soddisfazione che si verifica quando lo scopo dell'azione è raggiunto, ossia quando la previsione e il feedback combaciano. Nel DOC, secondo alcuni autori, questo processo sarebbe compromesso a causa di una primaria disfunzione della pre-SMA, dando origine al senso di incompletezza tipico dei pazienti con questo disturbo ed al fenomeno di "*not just right experience*" (NJRE) (Gentsch et al. 2012; de Wit et al. 2012). Sulla scorta di questo modello neurocognitivo, alcuni autori hanno analizzato la correlazione tra la risposta alla TMS inibitoria su SMA e i punteggi ottenuti prima del trattamento per le due dimensioni motivazionali tipiche dei pazienti con DOC, la *Harm Avoidance* e l'*Incompleteness* misurate con la scala Obsessive-Compulsive Trait Core Dimensions Questionnaire (OC-TCDDQ). Coerentemente con l'ipotesi, la risposta clinica in termini di riduzione del punteggio Y-BOCS correlava positivamente con la dimensione *Incompleteness* e negativamente con l'*Harm Avoidance* (Mantovani et al. 2013a). Questi risultati, se confermati, suggerirebbero che una maggiore presenza di sensazioni di incompletezza tipo NJRE possano predire una risposta terapeutica dei pazienti con DOC alla TMS inibitoria sulla SMA.

Un'ulteriore conferma della possibilità di agire con la TMS sui meccanismi neurofisiopatologici alla base del DOC è data dal fatto che la riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi ottenuta con questa tecnica è correlata anche alla riduzione dell'eccitabilità corticale e delle asimmetrie emisferiche rilevate prima del trattamento con metodiche neurofisiologiche (Mantovani et al. 2013b).

La tDCS nel DOC

Sulla scorta dei risultati ottenuti mediante TMS, negli ultimi anni è stata introdotta nel trattamento sperimentale del DOC una nuova tecnica, la stimolazione transcranica con correnti dirette (tDCS). Pur avendo un meccanismo d'azione differente da quello della TMS, anche la tDCS è in grado di provocare delle modificazioni neurofisiologiche utilizzabili a scopo terapeutico. Essa consiste nell'applicazione, in maniera non invasiva, di una corrente continua di bassissima intensità (1-2 mA) per alcune decine di minuti, e nella ripetizione di tali sedute generalmente per alcune settimane con cadenza quotidiana. La corrente così somministrata attraversa in parte il parenchima cerebrale del paziente, dato che almeno uno dei due elettrodi spugnosi da cui

parte il circuito viene fissato allo scalpo con una cuffia o un bendaggio elastico, in prossimità dell'area cerebrale da modulare. Al contrario della TMS, a causa della minore intensità della corrente che raggiunge la superficie dell'encefalo, la tDCS non è in grado di evocare potenziali d'azione nei neuroni cerebrali ma solo di modularne lo stato di eccitabilità, una caratteristica unica di questa tecnica, i cui risvolti neurofisiologici e clinici non sono stati ancora del tutto esplorati. Infatti, l'esatto meccanismo d'azione della tDCS sulla corteccia cerebrale non è ancora noto; in particolare non è chiaro quali siano i fattori che determinano se l'azione dell'elettrodo di una data polarità – positiva per l'anodo e negativa per il catodo – sia eccitatoria ovvero inibitoria sul parenchima sottostante. Mentre su fibre periferiche o singoli neuroni l'anodo ha a un effetto inibitorio e l'opposto può dirsi per il catodo, sulle aree di corteccia cerebrale la tDCS evoca risposte variabili a seconda di numerosi fattori, quali la specifica regione considerata, la geometria, l'intensità e la durata della stimolazione, l'attività corticale di base e le eventuali concomitanti terapie farmacologiche con farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale. Inoltre non è chiaro se elettrodi di polarità opposta abbiano sempre effetti opposti sull'eccitabilità corticale. Pur nell'incertezza riguardo l'esatto meccanismo d'azione, questa tecnica ha già dato interessanti prove di efficacia, in particolare nel trattamento della depressione, che è la prima indicazione per la quale è stata sperimentata a partire dal 2006. In questa patologia la tDCS ha dimostrato, ad esempio, di non essere meno efficace della terapia farmacologica con l'antidepressivo sertralina, quando vengono contemporaneamente stimulate la corteccia dorso-laterale prefrontale (DLPFC) di sinistra con l'anodo e la regione omologa controlaterale col catodo (Brunoni et al. 2013). Come la TMS, anche la stimolazione con corrente diretta è assolutamente indolore e può essere effettuata in regime ambulatoriale su paziente sveglio, ma rispetto alla stimolazione magnetica ha il vantaggio di provocare effetti collaterali ancora più lievi e trascurabili, di essere meno costosa e più facile da usare e di non richiedere l'immobilità del soggetto. Per contro, rispetto alla TMS, la tDCS è molto meno focale e non ha complessivamente accumulato prove di efficacia comparabili nei vari disturbi psichiatrici. Pertanto sono necessari ulteriori studi affinché possa essere ufficialmente considerata una valida alternativa ai trattamenti esistenti e, per il momento, è usata quasi esclusivamente in ambito di ricerca.

Nel trattamento del DOC, la tDCS è nelle fasi più precoci della sperimentazione e i dati pubblicati disponibili non consentono di fornire risposte definitive né rispetto alla sua reale efficacia clinica né rispetto ai parametri e ai siti di stimolazione da utilizzare per ottenere l'effetto terapeutico.

Il primo case report sull'uso della tDCS nel DOC ha riportato risultati negativi. In esso gli autori hanno stimolato con tDCS catodica la DLPFC di sinistra (Volpato et al. 2013).

Successivamente, in uno studio del nostro gruppo, la stimolazione con tDCS catodica della pre-SMA ha reso possibile la riduzione della sintomatologia ossessiva del 30% in una paziente che non era più disposta ad assumere la terapia farmacologica a causa degli effetti collaterali (D'Urso et al. 2015). In un altro studio, di cui sono disponibili solo risultati preliminari, ci siamo proposti di evidenziare l'eventuale differenza di effetto tra le due polarità di stimolazione, anodica e catodica, sulla pre-SMA in un campione più vasto di pazienti con DOC. Infatti, pur essendo stato dimostrato dagli studi con TMS che nei pazienti con DOC sia da ricercarsi l'inibizione della pre-SMA, l'incertezza circa l'esatto meccanismo d'azione della tDCS, di cui si è detto sopra, rendeva a nostro avviso necessario uno studio esplorativo per evidenziare quale tipo di tDCS potesse mimare l'effetto ottenuto con la TMS a bassa frequenza. I primi risultati in nostro possesso indicano un effetto terapeutico specifico della tDCS catodica, avvalorando l'idea che su quest'area cerebrale, nelle condizioni sperimentali del nostro studio (relativamente

ad esempio al tipo di pazienti, ai farmaci assunti, ai parametri di stimolazione utilizzati), la tDCS catodica abbia un effetto inibitorio, analogamente a quanto già osservato in più studi sulla corteccia motoria di volontari sani e pazienti (D'Urso in prep.).

I risultati positivi descritti sono dunque in linea con quelli ottenuti usando la TMS inibitoria sulla medesima area corticale e con i dati di ricerca che dimostrano che la pre-SMA è eccessivamente attiva, nei pazienti con DOC rispetto ai controlli, durante l'esecuzione di tasks cognitivi che riguardano aspetti attentivi del controllo esecutivo (de Wit et al. 2012; Yücel et al. 2007). Il dato clinico della riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi, unito a quello neurofisiologico della normalizzazione dell'eccitabilità pre-motoria e motoria in seguito alla neuromodulazione inibitoria, suggerisce un forte legame fisiopatologico tra i due aspetti.

In questo contesto, alcuni studiosi hanno realizzato dei modelli computazionali per simulare il passaggio della corrente attraverso il parenchima cerebrale durante la tDCS catodica, al fine di individuare quale posizionamento degli elettrodi fosse in grado di garantire il raggiungimento delle aree corticali e sotto-corticali notoriamente implicate nella fisiopatologia del DOC. Da questo studio risulta che il posizionamento del catodo in corrispondenza della pre-SMA e dell'anodo in posizione extra-cefalica (ad esempio sul braccio destro) è la combinazione che garantisce un percorso ideale della corrente (Senço et al. 2015).

Sulla base di tale modellizzazione e degli iniziali risultati clinici descritti, è stato iniziato un grosso RCT sull'efficacia e gli effetti neurobiologici della tDCS catodica sulla pre-SMA per il trattamento del DOC.

Un'altra area che è stata oggetto di studio come possibile sito di applicazione della tDCS per il trattamento del DOC è la corteccia orbito-frontale (OFC), sia per il suo coinvolgimento nei reperti di *neuroimaging* caratteristici dei pazienti con DOC, sia per i risultati promettenti ottenuti mediante TMS con la stimolazione a bassa frequenza di quest'area. Un primo caso clinico ha riportato una riduzione del 26% dei punteggi Y-BOCS dopo un ciclo di tDCS catodica sulla OFC di sinistra (Mondino et al. 2015). Questo dato è stato poi confermato dallo stesso gruppo di ricercatori in uno studio in aperto su 8 pazienti (Bation et al. 2015).

In conclusione, la tDCS catodica della OFC e della pre-SMA appaiono allo stato le due modalità di stimolazione più promettenti per il trattamento del DOC con questa nuova tecnica.

Trattamenti combinati di psicoterapia e neuromodulazione nel DOC

Fin qui ci si è soffermati sull'efficacia anti-ossessiva delle tecniche di neuromodulazione terapeutica considerate in maniera isolata, in monoterapia o in aggiunta alla terapia farmacologica. Tuttavia, uno degli aspetti più affascinanti della neuromodulazione consiste, a nostro avviso, nella possibilità di stimolare o inibire una data area cerebrale quando il cervello è in un preciso stato funzionale, ossia mentre sta eseguendo un determinato compito.

Tale sincronizzazione tra neuromodulazione e attività cerebrale determinerebbe una differenza, sia in termini qualitativi che quantitativi, nell'effetto della neuromodulazione stessa (Batsikadze et al. 2013). In ambito neurologico la terapia combinata è già stata utilizzata per la riabilitazione motoria dopo eventi cerebrovascolari acuti. In particolare, dato che il trattamento riabilitativo della funzione motoria implica la formazione di nuove sinapsi ed il rafforzamento delle vie sinaptiche risparmiate dal danno cellulare (apprendimento motorio), la sua combinazione con protocolli di stimolazione che facilitassero la plasticità sinaptica, applicati a livello della corteccia motoria, si è dimostrata in grado di fornire risultati terapeutici superiori a quelli che si ottengono con la riabilitazione da sola (Kang et al. 2015).

Effettuando un parallelismo con la patologia cerebro-vascolare e con il binomio danno-riparazione che la caratterizza, in campo psichiatrico si potrebbe sostenere che l'equilibrio psichico (inteso come capacità di gestire i propri stati cognitivo-emozionali e i propri comportamenti in maniera adattiva) possa essere danneggiato da esperienze cognitivo-emozionali patogene, che alterano i meccanismi neurofisiologici adattivi dando origine al disturbo psichiatrico. In quest'ottica neurobiologica riduzionista, pur con i dovuti distinguo legati alla maggiore complessità delle funzioni psichiche rispetto a quelle motorie, l'equivalente in campo psichiatrico della riabilitazione motoria potrebbe essere la psicoterapia, che con buona approssimazione può essere descritta come la combinazione di estinzione di apprendimenti disfunzionali e costruzione di nuovi apprendimenti più adeguati a un'armonica interazione con l'ambiente. Pertanto, l'azione facilitante della neuromodulazione su tali meccanismi di apprendimento può teoricamente aumentare l'efficacia dei trattamenti psicologici, in una maniera concettualmente analoga a quanto già dimostrato con i *neuro-enhancer* chimici come la D-Cicloserina nella psicoterapia dei disturbi d'ansia (Hofmann et al 2015).

Nel caso del trattamento del DOC, questo concetto è applicabile alla combinazione di neuromodulazione ed esposizione con prevenzione della risposta (ERP), che come già menzionato è considerata la tecnica psicoterapica di elezione per questo disturbo. L'obiettivo dell'ERP è quello di favorire l'estinzione di meccanismi disfunzionali di coping (i sintomi ossessivo-compulsivi) nei confronti di situazioni ansiogene. Durante il trattamento i pazienti vengono esposti, in vivo o in immaginazione, alle situazioni che elicitano le ossessioni e invitati a non mettere in atto i rituali compulsivi conseguenti agli stimoli, cosicché l'estinzione possa avere luogo (Mancini e Gragnani 2005). Effettuare una terapia di neuromodulazione mentre il cervello è impegnato ad eseguire i compiti richiesti dall'ERP potrebbe portare a dei risultati superiori – e non semplicemente additivi – rispetto a quelli ottenibili con i due trattamenti (neuromodulazione e ERP) presi singolarmente.

Nella ricerca della migliore combinazione neuromodulazione-psicoterapia nel DOC sono state sperimentate strategie differenti, ciascuna con uno specifico razionale, che si rifletteva nella scelta di una diversa area cerebrale da stimolare.

Una delle strategie utilizzate ha sfruttato la possibilità di potenziare i meccanismi di apprendimento caratteristici della psicoterapia con la stimolazione di un'area tradizionalmente implicata nel coordinamento delle funzioni cognitive e nei meccanismi di attenzione e *working memory*, la DLPFC, anche se tale area non è primariamente chiamata in causa nei modelli fisiopatologici del DOC.

Tale strategia era già stata utilizzata, da parte del nostro gruppo, nel trattamento combinato con tDCS-CBT di un caso di depressione grave resistente al trattamento. Si trattava di una paziente con una sintomatologia depressiva ormai cronicizzata e refrattaria a multipli trattamenti antidepressivi, sia farmacologici che psicologici, che aveva mostrato un miglioramento solo transitorio a seguito di un trattamento con tDCS bilaterale sulla DLPFC. La combinazione di CBT e tDCS ha portato ad una remissione completa dei sintomi che persisteva ancora sei mesi dopo la fine del trattamento combinato. L'interpretazione che abbiamo proposto di questo risultato è che la tDCS, col suo effetto neuroplastico abbia potenziato l'effetto della CBT (che da sola era stata inefficace), sull'apprendimento (o "ri-apprendimento") di quelle routines cognitive, emozionali e comportamentali che la patologia aveva compromesso (D'Urso et al. 2012).

Nel caso del DOC, in uno studio di Grassi e collaboratori (Grassi et al. 2014) la TMS ad alta frequenza sulla DLPFC di sinistra è stata abbinata alla CBT in una paziente con una grave sintomatologia ossessivo-compulsiva, refrattaria al trattamento combinato di psicofarmaci e

CBT. La paziente è stata sottoposta ad un trattamento intensivo di 16 sedute di psicoterapia a cadenza tri-settimanale. Dopo le prime sei sedute, dedicate a stabilire una gerarchia individuale delle ossessioni e mirate a una ristrutturazione cognitiva del sintomo, è iniziata l'esposizione in vivo alle situazioni temute, che veniva preceduta, ad ogni seduta, dall'applicazione di TMS. Al termine del ciclo, la paziente ha mostrato una riduzione sintomatologica clinicamente significativa alla Y-BOCS (32,14%) e alla CGI-I (Clinical Global Impression Improvement Scale). Inoltre, il *follow-up* a 12, 18 e 24 mesi ha confermato il miglioramento sintomatologico inizialmente osservato, che si rifletteva anche in un miglior funzionamento globale. I risultati di questo studio pionieristico sono in linea con l'ipotesi formulata, secondo cui la TMS favorisce l'estinzione dei processi associativi attraverso gli effetti a lungo termine sulla plasticità neurale.

Un'altra strategia di utilizzo della neuromodulazione in combinazione con l'ERP consiste nell'indirizzare la stimolazione su aree di corteccia cerebrale direttamente implicate nella fisiopatologia del DOC. In un *case report* di recente pubblicazione la combinazione ERP-TMS su pre-SMA ha portato ad un miglioramento molto marcato (del 54% del punteggio iniziale di Y-BOCS) di un paziente con un gravissimo DOC resistente al trattamento farmacologico (ma senza precedenti esperienze di ERP o neuromodulazione). Il trattamento ha consistito in 15 sessioni di TMS inibitoria sulla pre-SMA che avevano luogo subito prima di ciascuna delle 15 sedute di ERP effettuate quotidianamente per tre settimane (esclusi i weekend). Una delle spiegazioni che gli autori hanno proposto per il notevole miglioramento clinico osservato, basandosi sui precedenti studi, è che in questo paziente la TMS avrebbe agito sui sintomi correlati alla dimensione *Incompleteness* (ossessioni e compulsioni di simmetria), mentre l'ERP avrebbe agito sulla dimensione di *harm avoidance* (ossessioni legate al tema della responsabilità e compulsioni di controllo), realizzando così una complementarietà d'azione in grado di coprire l'intera gamma di sintomi presentati dal paziente stesso (Adams et al. 2014).

Infine, un'ulteriore strategia consiste nella combinazione dell'ERP con tecniche di neuromodulazione indirizzate ad aree non specifiche del DOC ma implicate nell'attribuzione della salienza e nella generazione della risposta emotiva, con la finalità di ridurre il disagio provocato dall'esposizione agli stimoli temuti durante l'ERP.

Questa strategia è stata utilizzata in studi che prevedevano la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleus accumbens. La DBS è una procedura invasiva ma reversibile, durante la quale vengono impiantati, in specifiche regioni cerebrali profonde, elettrodi che emanano impulsi finalizzati a determinare una perturbazione dei circuiti in cui sono intercalati. Questa tecnica, usata da sola, si era già rivelata in grado di ridurre i sintomi ossessivo-compulsivi nel 60% di pazienti gravemente refrattari alle terapie comunemente indicate (Mallet et al. 2008; Goodman et al. 2010; Figeet et al. 2010).

Per quanto riguarda la combinazione con l'ERP, uno studio esplorativo su 16 pazienti con DOC ha mostrato un effetto facilitante della DBS del nucleus accumbens sulla CBT. Si trattava di un campione di pazienti molto gravi e resistenti al trattamento, che prima dell'impianto della DBS non erano riusciti a effettuare l'ERP a causa dei livelli troppo elevati di ansia che si accompagnavano all'esposizione allo stimolo temuto. Dopo la DBS (ma prima dell'ERP) essi mostravano già una riduzione marcata dell'ansia e della depressione, ma solo moderata dei sintomi ossessivo-compulsivi. La migliore condizione emotiva li rendeva però più propensi ad affrontare il disagio derivante dall'esposizione agli stimoli temuti durante l'ERP e così in grado di ricavare beneficio dalla CBT. La successiva implementazione dell'ERP esitava in una riduzione complessiva del 52% della severità dei sintomi ossessivo-compulsivi, che era ancora presente dopo un anno dalla fine dell'ERP (Mantione et al. 2014). Quanto all'interpretazione di

questo interessante studio si può ipotizzare che mentre la DBS sul nucleus accumbens può aver comportato una migliore gestione motivazionale e affettiva (Figeet et al. 2013), la CBT può aver modificato l'attività di aree specifiche della circuitistica del DOC come l'OFC, che media la valutazione degli stimoli con contenuto affettivo (Nakao et al. 2005), nonché il nucleo caudato e il globo pallido, coinvolti nell'acquisizione di comportamenti ripetitivi (Freyer et al. 2011). La DBS potrebbe dunque aver regolato i processi affettivi e motivazionali preparando il terreno per i processi di estinzione attuabili mediante l'ERP.

Conclusioni

La neuromodulazione terapeutica è un approccio molto promettente al trattamento dei disturbi psichiatrici, sia in considerazione dei limiti delle terapie attualmente disponibili, che delle possibilità di un'azione sinergica a livello biologico con i trattamenti ufficialmente indicati, come la farmacoterapia e la psicoterapia.

Nel caso del DOC, diversi trattamenti di neuromodulazione si sono mostrati efficaci nel ridurre la sintomatologia. Tra questi, la TMS si presenta come la tecnica più promettente in quanto, a fronte di un'ottima tollerabilità, ha già mostrato convincenti prove di efficacia. Più recentemente, l'introduzione della tDCS ha offerto la possibilità di un trattamento potenzialmente accessibile a tutti i pazienti, grazie alla semplicità di utilizzo, anche se le prove di efficacia non sono ancora conclusive.

Infine, la combinazione della neuromodulazione con l'ERP nel contesto di programmi di CBT ha mostrato iniziali prove di un'azione sinergica, probabilmente dovuta ad un substrato biologico comune, che può condurre ad effetti terapeutici sorprendenti, anche quando i due trattamenti effettuati separatamente siano deludenti o addirittura inefficaci.

Bibliografia

- Adams TG Jr, Badran BW, George MS (2014). Integration of cortical brain stimulation and exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder (OCD). *Brain Stimul* 7, 5, 764-5.
- Alexander GE (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.
- American Psychiatric Association (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. American Psychiatric Association, Arlington, VA. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
- Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J (2015). Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 8, 65, 153-157.
- Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 1, 591, Pt 7, 1987-2000.
- Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47, 8, 999-1006.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF (2006). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11, 7, 622-32. Erratum in: *Mol Psychiatry* 2006, 11, 8, 795.
- Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study:

- results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 70, 4, 383-91.
- Bystritsky A, Liberman R, Hwang S, et al. (2001). Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. *Depress Anxiety* 14, 4, 214-218.
- Cummings JL (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50, 873-80.
- de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, van Balkom AJ, Veltman DJ, van den Heuvel OA (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 169, 10, 1100-1108.
- D'Urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, de Bartolomeis A, Mantovani A (2016). Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 22, 1, 60-4.
- D'Urso G, Mantovani A, Micillo M, Priori A, Muscettola G (2013). Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: Evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain stimulation* 6, 3, 465-7.
- Figure M, Luijckes J, Smolders R, Valencia-Alfonso CE, van Wingen G, de Kwaasteniet B, Mantione M, Ooms P, de Koning P, Vulink N, Levar N, Droge L, van den Munckhof P, Schuurman PR, Nederveen A, van den Brink W, Mazaheri A, Vink M, Denys D (2013). Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive compulsive disorder. *Nature Neuroscience* 16, 386-387.
- Figure M, Mantione M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D (2010). Targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 40, 492-498.
- Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1, 151-61.
- Fontenelle I, Fontenelle L, Borges M, et al. (2010). Quality of life and symptom dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 179, 2, 198-203.
- Freyer T, Klöppel S, Tüscher O, Kordon A, Zurowski B, Kuelz AK, Speck O, Glauche V, Voderholzer U (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychological Medicine* 41, 207-216.
- Gentsch A, Schütz-Bosbach S, Endrass T, Kathmann N (2012). Dysfunctional forward model mechanisms and aberrant sense of agency in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1, 71, 7, 652-659.
- Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS (2010). Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry* 67, 535-542.
- Grassi G, Godini L, Grippo A, Piccagliani D, Pallanti S (2014). Enhancing Cognitivebehavioral Therapy With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Refractory Obsessive compulsive-disorder: A Case Report. *Brain Stimulation* 8, 160-167.
- Groenewegen HJ, Uylings HBM (2001). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res* 126, 3-28.
- Haber SN, and Knutson B (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4-26
- Hofmann SG, Otto MW, Pollack MH, Smits JA (2015). D-cycloserine augmentation of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep* 17, 1, 532
- Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH (2015). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Aug 28. pii: jnnp-2015-311242. doi: 10.1136/jnnp-2015-311242. [Epub ahead of print]
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Auouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P., Millet B., Pelissolo A.; STOC Study Group (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine* 359, 2121-2134.

- Mancini F, Gragnani A (2005). L'esposizione e prevenzione della risposta come pratica dell'accettazione. *Cognitivismo Clinico* 2, 1, 38-58.
- Mantione M, Nieman DH, Figeo M, Denys D (2014). Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* 44, 3515-3522.
- Mantovani A, Shubeck J, Gowatsky J, Simpson H. B., Greenberg (2013a). Incompleteness and Harm Avoidance in Obsessive Compulsive Disorder: different response to Transcranial Magnetic Stimulation. poster P 247 presentato al 5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation, Lipsia (Germania). *Abstract book* 248.
- Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH (2013b). Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res* 30, 210, 3, 1026-1032.
- Mataix-Cols D, van den Heuvel OA (2006). Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 29, 2, 391-410.
- Milad MR, Rauch SL (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 16, 1, 43-51.
- Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J (2015). Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J ECT* 31, 4, 271-272.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 57, 901-910.
- Nakao T, Okada K, Kanba S (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 68, 8, 587-605.
- Rauch SL, et al. (1998) Neuroimaging and the neuroanatomy of PTSD. *CNS Spectr* 3, Suppl. 2, 30-41.
- Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 15, 1, 53-63.
- Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A (2015). Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Curr Psychiatry Rep* 17, 5, 36.
- Saxena S, Rauch SL (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive behavior. *Psychiatr Clin North Am* 23, 563-586.
- Senço NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, Shavitt RG, Hoexter MQ, Miguel EC, Brunoni AR (2015). Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices* 12, 4, 381-391.
- Steketee G (1997). Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 42, 9, 919-928.
- van Velzen LS, de Wit SJ, Ćurčić-Blake B, Cath DC, de Vries FE, Veltman DJ, van der Werf YD, van den Heuvel OA (2015). Altered inhibition-related frontolimbic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 36, 10, 4064-4075.
- Vikas A, Avasthi A, Sharan P (2011). Psychological impact of obsessive-compulsive disorder on patients and their caregivers: a comparative study with depressive disorder. *Int J Soc Psychiatry* 57,1, 45-56.
- Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L, Venneri A (2013). Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 19, 4, 360-370.
- Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64, 8, 946-55.

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 Topography, 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 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 uno 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 neuronali 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 ipo-attivazione 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., corteccie 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 comorbilità 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'esperienza) 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.
- Buyukturkuglu 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 Psychiatry* 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.

LO SVILUPPO DI PSICOPATOLOGIE COME RISULTATO DI TRAUMI VISSUTI IN ETÀ PRECOCE: IL DISTURBO DEPRESSIVO

Federica Visco-Comandini¹ e Valeria Carola²

¹ Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders,
University College of London, Great Britain

² Dipartimento di Neuroscienze Sperimentali, IRCSS Fondazione Santa Lucia, Roma, Italia

Corrispondenza

valeria.carola@uniroma1.it

Riassunto

Le modalità di risposta a stimolazioni sociali ed ambientali di un individuo adulto dipendono sia da fattori genetici che da esperienze vissute nel corso dello sviluppo. Lo sviluppo del sistema nervoso, dal concepimento all'età adulta, è estremamente complesso: numerosi processi biochimici devono essere coordinati in modo preciso per assicurare un normale sviluppo psichico e fisico dell'individuo e in queste fasi l'ambiente può influenzare significativamente il corretto funzionamento di tali processi. L'esposizione a eventi traumatici in età precoce può determinare alterazioni patologiche dello sviluppo neurale che possono predisporre allo sviluppo di disturbi dell'area depressiva in età adulta. Nel contesto dello studio degli effetti del trauma precoce sullo sviluppo delle psicopatologie, l'uso dei modelli preclinici rappresenta un valido strumento attraverso il quale identificare alterazioni del comportamento indotte dall'esposizione ad eventi stressanti in età precoce e studiarne i correlati neurobiologici implicati. Infine, la possibilità d'indagare alterazioni molecolari, associate alle varie psicopatologie, nel sangue sia nell'uomo che nel roditore rende altamente traslazionali i risultati ottenuti tramite quest'ultimo modello.

Parole chiave: psicopatologia, eventi traumatici, depressione

DEVELOPMENT OF PSYCHOPATHOLOGIES AS A RESULT OF A TRAUMA EXPERIENCED IN EARLY AGE

Abstract

The way an adult responds to social and environmental stimulations is determined by genetic factors and life experiences occurring during development. The nervous system development, from conception to adulthood, is extremely complex: many biochemical processes must be coordinated precisely to ensure a normal mental and physical development of an individual, and the environment can significantly affect the proper operation of such processes at these stages. Exposure to traumatic events at an early age, can cause pathological changes of neural development and behavior, such as the onset of depressive disorder in adulthood.

In this context, the use of preclinical models represents a useful tool by which it is possible to identify behavioral changes induced by the exposure to early-life stress, as well as investigating the neurobiological

correlates involved in the altered behavioral response. Finally the opportunity to investigate molecular changes associated with various psychopathologies in the blood, both in humans and in rodents, makes the results obtained by this model highly translational.

Key words: psychopathology, traumatic event, depressive disorder

1. Gli effetti dell'esposizione a eventi traumatici in età precoce sullo sviluppo neurobiologico e neurofunzionale

Quando si parla di “stress” ci si riferisce ad un processo che coinvolge la percezione, la valutazione e la risposta comportamentale relativi a stimoli od eventi minacciosi, potenzialmente dannosi, che rappresentano una sfida per l'integrità dell'organismo (Lazarus e Folkman 1984). Le esperienze di vita stressanti possono essere emotivamente o fisiologicamente problematiche per l'individuo e sono in grado di attivare una serie di processi adattativi per far fronte alle richieste di queste particolari condizioni. Numerose evidenze dimostrano che esperienze traumatiche vissute durante le fasi più precoci dello sviluppo di un individuo sono in grado di alterare profondamente le risposte endocrine, neurobiologiche e comportamentali che, in età adulta, mediano le risposte allo stress (Heim e Nemeroff 2002). Ciò accade perché in tali “periodi critici”, durante i quali è necessario il corretto funzionamento di numerosi processi biochimici e fisiologici al fine di assicurare un normale sviluppo psichico e fisico, l'organismo risulta particolarmente vulnerabile a fattori ambientali che in altri momenti evolutivi o in età adulta non produrrebbero gli stessi effetti. Pertanto, qualsiasi evento traumatico che sia in grado di interferire con il normale sviluppo all'interno di questa sensibile finestra temporale è in grado di provocare alterazioni permanenti a carico del sistema nervoso, che alimentano il rischio di insorgenza di psicopatologie nella vita adulta (Johnson et al. 1999; De Bellis et al. 2002). In particolare, bassi livelli di cure parentali e l'esposizione a maltrattamenti durante le fasi precoci della vita sono ritenuti fattori di rischio per lo sviluppo di psicopatologie in età adulta. Per maltrattamento subito durante l'infanzia si intende ogni atto o omissione che si traduca in un danno reale, un danno potenziale oppure una minaccia di danno da parte di un “caregiver” verso il bambino. Le principali tipologie di maltrattamento infantile, che raramente si presentano in forma isolata, sono rappresentate da: abuso fisico, abuso sessuale, abuso emotivo, abbandono psicologico e abbandono fisico (Ammaniti et al. 2000; Bernstein et al. 1997). Anche l'esposizione a eventi traumatici quali per esempio perdere uno dei genitori, crescere con un familiare con disturbi psichiatrici o con problemi di dipendenza da sostanze d'abuso possono rappresentare condizioni che possono interferire con i normali processi di sviluppo del bambino (Felitti et al. 1998; Bandelow et al. 2005). L'esposizione a queste avversità ambientali durante l'infanzia e l'adolescenza provocano alterazioni a breve e a lungo termine sulle funzioni cerebrali, psicologiche, comportamentali e relazionali in via di sviluppo inducendo la suscettibilità alla psicopatologia in età adulta.

In termini di alterazioni neurostrutturali e neurofunzionali, è stato osservato che bambini esposti a maltrattamenti presentano un volume della corteccia prefrontale ridotto (McCrorry et al. 2010) e questo sarebbe associato a deficit delle funzioni esecutive e problemi comportamentali quali alterazioni delle funzioni attentive, impulsività e iperattività (De Bellis et al. 2002; Carrion et al. 2009). Inoltre sugli stessi bambini maltrattati è stata osservata un'attivazione cronica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e una ridotta attivazione di questo sistema in risposta a stressor psicosociali applicati attraverso procedure sperimentali (MacMillan et al. 2009; Ouellet-Morin et al. 2011). Infine, recenti evidenze immunologiche hanno riscontrato elevati livelli d'infiammazione in bambini maltrattati che potrebbero essere interpretati come l'attivazione di

un sistema di protezione contro i danni acuti a carico dei tessuti indotti da abusi fisici. In generale, queste alterazioni fisiologiche riscontrate nei bambini maltrattati sarebbero riconducibili alla percezione che essi hanno dell'ambiente esterno come imprevedibile e minaccioso (Danese e McEwen 2012).

Le conseguenze a lungo termine di esperienze stressanti precoci sullo sviluppo neurobiologico e comportamentale dell'uomo sono però molto complesse poiché possono essere condizionate da numerosi fattori, come l'età in cui si è verificato l'evento, la tipologia, la frequenza e la gravità dello stress vissuto e il "genetic background" dell'individuo. Tra gli effetti a lungo termine osservati in adulti esposti a maltrattamento durante l'infanzia, c'è la riduzione del volume della corteccia prefrontale (Tomoda et al. 2009) associato con deficit delle funzioni esecutive e del volume ipocampale associato invece con deficit della memoria dichiarativa. È stato osservato che ci sono periodi sensibili durante i quali le diverse strutture cerebrali sono più suscettibili allo stress. Andersen e collaboratori (2008) hanno infatti osservato come in un campione di donne, l'esperienza di abuso sessuale avesse il massimo effetto sull'ippocampo quando l'abuso avveniva tra i 3 e i 5 anni, mentre l'effetto sulla corteccia frontale era massimo quando l'abuso avveniva tra i 14 e i 16 anni. In adulti con esperienze di trauma in età precoce che non sviluppano psicopatologia è stata osservata un'attivazione cronica dell'asse HPA e una risposta ridotta agli stress psicosociali, mentre quelli che hanno sviluppato la psicopatologia insieme all'attivazione cronica del sistema HPA presentano anche una risposta esagerata agli stress psicosociali. Inoltre, come nei bambini maltrattati anche negli adulti con esperienza di maltrattamento è stato osservato un incremento dei marker infiammatori sia in condizioni fisiologiche che in risposta a stimoli stressanti sociali somministrati in condizioni di laboratorio (Carpenter et al. 2004, 2007).

Quindi l'esposizione a traumi in età precoce ha un impatto sia a breve termine (nei bambini stessi) che a lungo termine (negli adulti) sul sistema nervoso e sulle funzioni da esso regolate, alterazioni che sembrerebbero facilitare l'instaurarsi di psicopatologie. In particolare bambini maltrattati sono più suscettibili allo sviluppo di depressione maggiore (Danese et al. 2008), disturbi d'ansia (Cogle et al. 2010), disturbo post-traumatico da stress (Scott et al. 2010) e disturbo da abuso di sostanze (Scott et al. 2010; Dube et al. 2001) in età adulta.

In generale chi "sopravvive" a maltrattamenti in età precoce mostra sintomatologie più severe rispetto a chi soffre delle stesse psicopatologie ma che non ha subito traumi in età precoce. Oltre ad alterazioni cerebrali, questi individui hanno anche aspettative di vita più breve e un incrementato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (Felitti et al. 1998; Wegman et al. 2009; Tyrka et al. 2010).

2. Esposizione a eventi traumatici in età precoce e sviluppo di psicopatologie in età adulta: l'esempio del disturbo depressivo

L'esposizione a eventi traumatici e a bassi livelli di cure parentali sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi depressivi in età adulta. Lo studio "Adverse Childhood Experiences" svolto da Chapman e collaboratori (2004) è stato tra i primi a dimostrare una correlazione tra eventi traumatici e la suscettibilità allo sviluppo di depressione proporzionale al numero di maltrattamenti subiti, ossia maggiore è il numero di traumi subiti in età precoce maggiore è la possibilità di sviluppare disturbo depressivo in età adulta. Il 50% della popolazione con diagnosi di depressione riporta maltrattamento durante l'infanzia e adolescenza. A supporto di queste ricerche ci sono anche studi di associazione genetica svolti su popolazioni di gemelli che dimostrano come il contributo dell'ereditabilità sia modesto nel disturbo depressivo (Lyons

et al. 1998).

È stato comunque dimostrato che esistono notevoli differenze cliniche tra depressione con e senza maltrattamento. Nei soggetti depressi con maltrattamento precoce, la patologia si sviluppa precocemente, i sintomi sono più severi, con presenza di alta comorbidità con altre patologie e sono più resistenti al trattamento con antidepressivi (Teicher e Samson 2013). È stato inoltre ipotizzato che pazienti depressi con maltrattamento in età precoce rispondano a trattamenti differenti rispetto a quelli efficaci in pazienti depressi non maltrattati. Per esempio, Nemeroff e collaboratori (2003) hanno osservato che pazienti con depressione maggiore che hanno subito un trauma o maltrattamento durante l'infanzia rispondono diversamente al trattamento rispetto ad individui con la stessa diagnosi ma senza storia di maltrattamento. Nello specifico, questi ultimi erano più responsivi al trattamento con antidepressivi (nefazodone) rispetto a un trattamento con psicoterapia ("Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy"), mentre esattamente l'opposto è stato osservato nei pazienti con storia di maltrattamento infantile.

Anche studi neurobiologici supportano l'ipotesi che la depressione associata a maltrattamento costituisca una distinta sub-tipologia di questo disturbo che "si fonda" su substrati neurobiologici differenti e per questo diversamente responsiva ai trattamenti. Per esempio i dati sulla riduzione del volume ippocampale, dato osservato ripetutamente nei pazienti depressi (Malykhin e Coupland 2015), sembrerebbe essere dovuto principalmente al contributo di pazienti depressi con maltrattamento al campione totale (Vythilingam et al. 2002).

3. L'uso dei modelli preclinici per lo studio delle conseguenze di traumi precoci sui fenotipi comportamentali adulti e sullo sviluppo neurobiologico

Nell'ambito della ricerca preclinica, i modelli animali rappresentano uno strumento di grande utilità per lo studio dei fattori eziologici delle psicopatologie e per la messa a punto di interventi farmacologici appropriati. I roditori sono uno dei modelli animali più ampiamente utilizzati, in particolare per lo studio dei meccanismi molecolari e dei substrati biologici che mediano le varie psicopatologie. Numerosi studi preclinici hanno indagato e identificato le conseguenze a breve e a lungo termine di esperienze stressanti precoci sullo sviluppo cognitivo ed emotivo dei roditori adulti. Il normale sviluppo ontogenetico del sistema nervoso centrale nei roditori avviene principalmente nel periodo postnatale protrandosi per alcune settimane dopo la nascita. Proprio per questo l'esposizione a cues ambientali modula sostanzialmente lo sviluppo del cervello in questi organismi, agendo su importanti processi di maturazione quali la sinaptogenesi o la plasticità sinaptica. L'impatto di singoli e specifici eventi ambientali sui processi di sviluppo e maturazione del cervello quali sinaptogenesi, plasticità, alterazioni di specifici pathways molecolari è impossibile da studiare nel contesto clinico umano. L'uso del modello preclinico in questo caso aiuta a estrarre informazioni utili a comprendere processi biologici simili nell'uomo.

Il periodo di maturazione del sistema nervoso centrale dura per alcune settimane dopo la nascita, con l'alternarsi di diverse finestre temporali critiche per lo sviluppo delle diverse aree cerebrali e sistemi neurotrasmettitoriali. Usando manipolazioni ambientali durante specifiche finestre temporali è possibile quindi studiare non solo gli effetti dello stress in generale ma anche gli effetti specifici a seconda dello stato di maturazione delle diverse aree cerebrali. È stato ampiamente dimostrato che l'esposizione a esperienze stressanti durante le prime settimane postnatali dei roditori è in grado di modificare comportamenti animali quali il comportamento difensivo, emozionale e di risposta allo stress attraverso un'azione modulatrice dei sistemi neuronali coinvolti in tali comportamenti (de Wilde et al. 1992; Dube et al. 2001; Kofman et al. 2002).

I principali paradigmi che sono stati sviluppati, per indagare l'influenza dell'ambiente post-

natale sullo sviluppo neurobiologico e comportamentale dell'animale da laboratorio, si sono focalizzati sul ruolo delle cure materne (separazione dalla sola madre/riduzione cure materne) e sul ruolo delle interazioni con i pari (separazione dalla madre e dai fratelli/riduzione cure materne e stimolazione sociale), ed hanno tentato di far luce sui meccanismi che mediano gli effetti a lungo termine dell'esposizione a determinate situazioni stressanti (Miczek et al. 2008; Razzoli et al. 2014). Questo alla luce della ormai ampia letteratura sull'essere umano che descrive l'associazione tra l'esposizione a ridotti livelli di cure parentali (per esempio neglect emotivo e separazione materna) e lo sviluppo di alterazioni comportamentali in età adulta (Bowlby 1951; Bandelow et al. 2005).

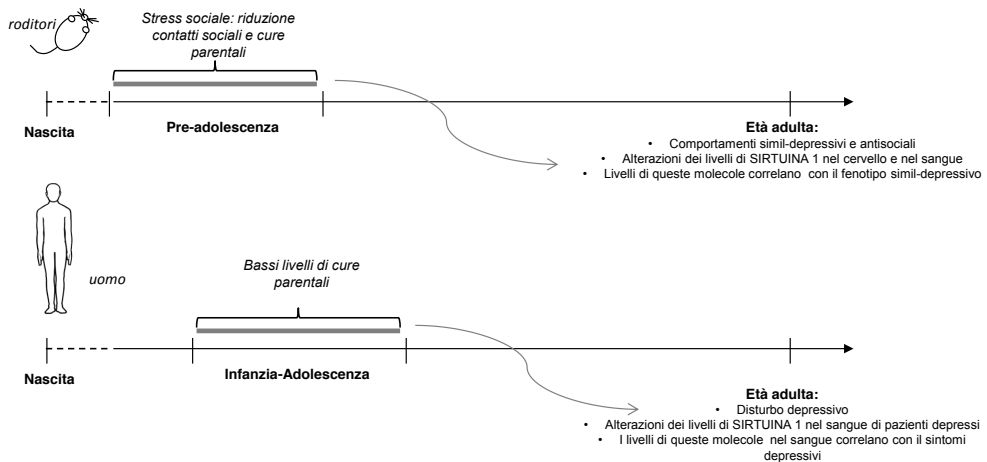
Nei roditori durante le prime due settimane di vita, i normali comportamenti materni di accudimento, oltre a rappresentare la principale risorsa di nutrizione e stimolazioni (termiche, somatosensoriali, olfattive, visive e uditive), garantiscono un moderato livello di risposta allo stress nei piccoli. La capacità materna di garantire un adeguato supporto, fisico e affettivo, ai propri piccoli viene profondamente alterata dalla separazione della nidiata dalla madre. Per questo motivo, la separazione materna rappresenta uno dei paradigmi maggiormente utilizzati per lo studio degli effetti di eventi stressanti in età precoce. Le conseguenze che comporta la separazione materna sono fortemente influenzate dalla durata dell'esperienza di deprivazione. Quando l'esposizione alla deprivazione materna è prolungata questa determina una maggiore suscettibilità allo sviluppo di comportamento simil depressivo (Razzoli et al. 2014; Powell et al. 2012) negli animali adulti. Quando alla separazione dalla madre si aggiunge l'isolamento anche dai pari questo induce alterazione anche più drammatiche oltre a indurre anche comportamento antisociale.

4. Esempio d'utilità dei modelli preclinici per lo studio degli effetti degli eventi traumatici nell'uomo

Uno dei vantaggi nell'uso dei modelli preclinici è la possibilità di studiare, attraverso essi, i meccanismi molecolari cerebrali che mediano alterazioni comportamentali e verificare se queste alterazioni siano osservabili anche a livello periferico, per esempio nel sangue. La possibilità di individuare e utilizzare bio-marcatore misurabili in maniera non invasiva a livello periferico è particolarmente utile in diversi contesti come per esempio: 1. individuare soggetti suscettibili allo sviluppo di una determinata psicopatologia; 2. individuare soggetti che rispondono o meno al trattamento/terapia; 3. aiutare nella diagnosi del disturbo.

Nel nostro laboratorio recentemente abbiamo dimostrato come l'applicazione di modelli preclinici può dare insights interessanti e validi per capire alcuni aspetti neurobiologici della psicopatologia nell'uomo (Lo Iacono et al. 2015; **figura 1**). Nello specifico, abbiamo chiarito alcuni aspetti molecolari che legano l'esposizione al trauma in età precoce allo sviluppo del disturbo depressivo in età adulta. Abbiamo esposto topolini in età giovanile a uno stress da isolamento sociale, con lo scopo di ridurre i livelli di cure materne e di stimolazione sociale e abbiamo osservato che tale condizione è in grado d'indurre l'alterazione permanente di alcuni fenotipi comportamentali adulti, quali comportamenti simil-depressivi, antisociali e di anedonia. Associate a queste alterazioni comportamentali abbiamo osservato alterazioni dei livelli di SIRTUINA 1 nel sangue e nel cervello degli animali adulti. Questa molecola quando misurata nel sangue è in grado anche di predire il comportamento simil-depressivo dei topi adulti esposti a stress in età precoce. Inoltre abbiamo anche svolto esperimenti farmacologici somministrando sostanze in grado di attivare (resveratrolo) l'espressione della SIRTUINA 1 nei piccoli durante l'esposizione allo stress precoce. Abbiamo osservato che questa modulazione farmacologica è

Figura 1. Schema descrittivo dello studio svolto dal nostro gruppo (Lo Iacono et al. 2015) in cui è stato osservato che sia nei modelli preclinici che nell'essere umano, l'esposizione ad un ambiente stressante e a bassi livelli di cure parentali in età precoce è in grado d'indurre depressione in età adulta. Inoltre la depressione in età adulta era associata ad alterazioni molecolari (SIRTUINA 1) rintracciabili nel sangue



in grado di impedire lo sviluppo del comportamento simil-depressivo in età adulta. Questi dati suggeriscono che questo marker è quindi non solo correlato con il comportamento depressivo adulto ma è esso stesso un meccanismo molecolare coinvolto nello sviluppo del comportamento simil-depressivo che si sviluppa in età adulta, dopo l'esposizione a stress in età precoce.

Alla luce di questi dati ottenuti nel modello animale, abbiamo indagato i livelli di SIRTUINA 1 nel sangue di pazienti con diagnosi di depressione maggiore e attualmente in trattamento per questa patologia. È stato interessante osservare che i livelli di queste molecole erano più bassi in questo gruppo rispetto a un gruppo di controllo e che in generale i sintomi depressivi erano correlati negativamente con queste molecole: ossia più bassi livelli erano correlati con sintomatologia più grave. Poiché nel modello animale avevamo osservato questa correlazione solo quando il comportamento simil-depressivo era indotto da stress subito in età precoce, abbiamo valutato se l'associazione tra queste molecole e sintomi depressivi fosse presente anche in pazienti depressi che non riportavano esperienze traumatiche in età precoce. Abbiamo osservato che l'associazione tra queste molecole e i sintomi depressivi era più forte in pazienti che avevano affrontato traumi durante l'infanzia e quest'associazione era quasi assente nei pazienti che non avevano subito traumi.

I nostri dati, insieme a quelli pubblicati da altri laboratori, sembrano suggerire che l'evento traumatico in età precoce inneschi delle alterazioni neurobiologiche e molecolari che in interazione con i processi di maturazione e sviluppo del sistema nervoso, siano in grado di favorire l'insorgenza della depressione in età adulta (Teicher e Samson 2013; Lo Iacono et al. 2015). Tutto questo fa ipotizzare che esistano diverse forme di "depressione" e che quando conosceremo meglio le loro diverse origini, traiettorie evolutive e i diversi meccanismi di funzionamento, saremo in grado

anche di mettere a punto forme di trattamento più mirate e specifiche.

La possibilità d'indagare alterazioni molecolari, associate alle varie psicopatologie, nel sangue sia nell'uomo che nel roditore rende altamente traslazionali i risultati ottenuti tramite quest'ultimo. Attraverso l'uso del modello preclinico è possibile, una volta identificato l'alterazione di un biomarcatore nell'individuo adulto, svolgere studi per seguirne l'evoluzione e studiarne la dinamica di sviluppo procedendo a ritroso dal fenotipo comportamentale adulto fino allo stress precoce, per poter essere in grado di usare questo marcatore di suscettibilità anche in epoca precedente allo sviluppo della patologia. La continua collaborazione tra la ricerca clinica e quella preclinica è condizione necessaria per individuare biomarcatori affidabili e attendibili.

Bibliografia

- Ammaniti M, van IJzendoorn MH, Speranza AM, Tambelli R (2000). Internal working models of attachment during late childhood and early adolescence: an exploration of stability and change. *Attach Hum Dev* 2, 328-46.
- Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20, 292-301.
- Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, R  ther E (2005). Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 134, 169-179.
- Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 340-8.
- Bowlby J (1951). Maternal care and mental health. *Bull World Health Organ* 3, 355-533.
- Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 62, 1080-7.
- Carpenter LL, Tyrka AR, McDougale CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH (2004). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 29, 777-84.
- Carri  n VG, Weems CF, Watson C, Eliez S, Menon V, Reiss AL (2009). Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: anMRI study. *Psychiatry Res* 172, 226-34.
- Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord* 82, 217-25.
- Cogle JR, Timpano KR, Sachs-Ericsson N, Keough ME, Riccardi CJ (2010). Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry Res* 177, 150-155.
- Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 65, 409-15.
- Danese A e McEwen BS (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 106, 29-39.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, Moritz G (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 52, 1066-78.
- De Wilde EJ, Kienhorst IC, Diekstra RF, Wolters WH (1992). The relationship between adolescent suicidal behavior and life events in childhood and adolescence. *Am J Psychiatry* 149, 45-51.
- Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA* 286, 3089-96.

- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the adverse childhood experiences (ace) study. *Am J Prev Med* 14, 245-58.
- Heim C, Nemeroff CB (2002). Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7, 147-59.
- Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 56, 600-6.
- Kofman O (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 457-70.
- Lazarus RS e Folkman S (1984). *Stress, Appraisal and Coping*. New York, Springer Publishing.
- Lo Iacono L, Visco-Comandini F, Valzania A, Viscomi MT, Coviello M, Giampà A, Roscini L, Bisicchia E, Siracusano A, Troisi A, Puglisi-Allegra S, Carola V (2015). Adversity in childhood and depression: linked through SIRT1. *Transl Psychiatry*, doi: 10.1038/tp.2015.125.
- Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Merla-Ramos M, Tsuang MT (1998). A registry-based twin study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry* 55, 468-472.
- MacMillan HL, Georgiades K, Duku EK, Shea A, Steiner M, Niec A, Tanaka M, Gensey S, Spree S, Vella E, Walsh CA, De Bellis MD, Van der Meulen J, Boyle MH, Schmidt LA (2009). Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biol Psychiatry* 66, 62-8.
- Malykhin NV, Coupland NJ (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.047.
- McCrory E, De Brito SA, Viding E (2010). Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 51,1079-95.
- Miczek KA, Yap JJ, Covington HE 3rd (2008). Social stress, therapeutics and drug abuse: preclinical models of escalated and depressed intake. *Pharmacol Ther* 120, 102-28.
- Nemeroff CB, HeimCM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 14293-14296.
- Ouellet-Morin I, Danese A, Bowes L, Shakoor S, Ambler A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Caspi A, Moffitt TE, Arseneault L. A (2011). A discordant monozygotic twin design shows blunted cortisol reactivity among bullied children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 574-82.
- Powell TR, Fernandes C, Schalkwyk LC (2012). Depression-Related Behavioral Tests. *Curr Protoc Mouse Biol* 2, 119-27.
- Razzoli M, Bartolomucci A, Carola V (2014). Gene-by-environment mouse models for mood disorders. In *Oxford handbook of molecular psychology*, 210-222. Oxford University Press, USA.
- Scott KM, Smith DR, Ellis PM (2010). Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 67, 712-719
- Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH (2009). Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 47, T66-71.
- Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology (2013). A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170, 1114-1133.
- Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL (2010). Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry* 67, 531-4.
- Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 159, 2072-2080.
- Wegman HL, Stetler C (2009). A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* 71, 805-12.