

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

Neural basis of social cognition in bipolar disorder

FILIPPO TURCHI¹, GIOVANNI AMODEO², ETTORE FAVARETTO³, STEFANIA RIGHINI¹,
EUGENIA MELLINA¹, CARMELO LA MELA¹, ANDREA FAGIOLINI^{2*}

*E-mail: andrea FAGIOLINI@gmail.com

¹Scuola Cognitiva, Firenze

²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

³Servizio Psichiatrico, Bressanone (Bolzano)

RIASSUNTO. Introduzione. Il disturbo bipolare (DB) è spesso caratterizzato da un'importante compromissione del funzionamento sociale e interpersonale. Diversi studi recenti di neuroimmagine hanno esaminato uno dei principali domini della cognizione sociale, la comprensione delle emozioni, in pazienti con DB, nel tentativo di individuarne il possibile substrato neurobiologico. **Metodo.** Sono stati selezionati e revisionati gli articoli pubblicati da gennaio 1967 a dicembre 2015 indicizzati su PubMed e PsycINFO abbinando i termini: "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "attributional style", "social perception", "empathy" con "bipolar disorder" e "unipolar depression". **Risultati.** Dall'analisi dei risultati emergerebbe un complessivo deficit di controllo delle strutture corticali su quelle limbiche iper-responsive durante l'interazione sociale nei soggetti con DB, che comporta deficit di riconoscimento emotivo stato-dipendente (depressione-mania). Tali deficit persisterebbero, tuttavia, anche durante le fasi libere da malattia (tratto-dipendenza). Le ricerche incluse esplorano solo una componente della cognizione sociale e non tutti gli studi includono campioni di controllo. **Conclusioni.** I risultati neurobiologici supportano l'idea che i deficit di comprensione emotiva possano essere considerati un elemento clinico rilevante nel complesso modello di malattia del DB, soprattutto della sua dimensione interpersonale, offrendo possibilità di ricerca e integrazione per nuovi approcci terapeutici.

PAROLE CHIAVE: disturbo bipolare, elaborazione delle emozioni facciali, fMRI, cognizione sociale, depressione, mania, eutimia, prosodia.

SUMMARY. Aim. This article review studies social and interpersonal functioning in patients with bipolar disorder (BD), and reports on the neurobiological underpinnings of the dysfunctions in emotion recognition, i.e. one of the main domains of social cognition. **Methods.** A bibliographical research of controlled studies from 1967 to 2015 was completed in PubMed and PsycINFO using the keywords: "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "attributional style", "social perception", "empathy" and "bipolar disorder" or "unipolar depression". **Results.** Limbic hyperactivity, with a lack of appropriate cortical control, has been reported in subjects with BD during social interactions. This is particularly evident during the acute affective episodes but may persist during the euthymic phases. **Discussion.** Deficits in emotion regulation, including neural systems implicated both in voluntary and automatic emotion regulatory subprocesses, are present in DB, particularly for what pertains to social interactions and interpersonal functioning. **Conclusions.** Patients with bipolar disorder may present a dysfunction in the cortical ability to modulate the limbic system, which may show hyperactivity during social interactions. More studies are needed, including studies to evaluate treatment implications.

KEY WORDS: bipolar disorder, facial expression, fMRI, social cognition, depression, mania, euthymia, prosody.

INTRODUZIONE

Il disturbo bipolare (DB) è un'entità nosografica caratterizzata dal fasico alternarsi di episodi contropolari dell'umore, i cui estremi opposti sono rappresentati dalla depressione e dalla mania o dall'ipomania. Caratteristica psicopatologica nucleare del DB sono l'instabilità timica e le difficoltà nella regolazione degli stati affettivi ed emozionali, come dimostrano l'esagerata risposta nei confronti di stimoli ambientali (*labilità affettiva*) e l'iperarousal emozionale di base (*intensità affettiva*) presenti, a cui sembrano sottese alterazioni fun-

zionali e strutturali delle reti neurali di tali processi, ma anche i deficit di funzionamento sociale e interpersonale¹.

Studi recenti hanno ipotizzato che le difficoltà interpersonali osservate nel DB siano riconducibili a deficit della cognizione sociale, nozione in gran parte sovrapponibile a quella di deficit metacognitivo utilizzata dalla psicologia sperimentale moderna. La cognizione sociale è un concetto psicologico multidimensionale che comprende diversi domini e processi, i cui quattro elementi principali secondo Couture et al.² sono: la comprensione emotiva, intesa come l'abilità di inferire l'informazione emotiva dalle espressioni facciali, dal-

le inflessioni della voce o attraverso una combinazione di queste; la percezione sociale, che si riferisce all'abilità di una persona di valutare i segnali sociali a partire da un comportamento messo in atto in un contesto sociale; la teoria della mente (ToM), cioè la capacità di comprendere la differenza tra i propri e gli altrui stati mentali e di compiere correttamente operazioni inferenziali circa i pensieri e le intenzioni degli altri; lo stile di attribuzione, ovvero le modalità tipiche di attribuzione causale con cui una persona si spiega gli eventi di vita. Alcuni autori^{1,3} inseriscono all'interno della cognizione sociale anche l'empatia, un costrutto multidimensionale, la cui caratteristica principale è la capacità di condividere le emozioni e i sentimenti altrui, anche in assenza di una attivazione emozionale diretta, al quale sottende un articolato sistema di processi mentali⁴⁻⁷.

Da recenti studi di neuroimmagine emerge che in soggetti sani la base neurale della cognizione sociale consiste in una complessa rete di aree cerebrali coinvolte in processi cognitivi e affettivi⁸. Le aree chiave, che contribuiscono a questo network, includono i lobi frontali, in particolare la corteccia prefrontale ventro-mediale (vmPFC) e la corteccia orbito-frontale (OFC), implicate nella regolazione delle emozioni e nella valutazione della ricompensa⁹, e la corteccia prefrontale dorso-laterale (dlPFC), attiva nei processi cognitivi di ordine superiore, come il controllo cognitivo e le funzioni esecutive, oltre che nella regolazione dell'umore^{10,11}. La corteccia cingolata anteriore (ACC) sembra svolgere un ruolo importante nel monitoraggio del conflitto e nell'integrazione delle informazioni relative a eventi sensoriali reali o attesi al fine di modificare il comportamento⁸. Costituiscono importanti nodi nel network della cognizione sociale anche l'amigdala, centrale nel riconoscimento delle emozioni facciali¹²⁻¹⁴, soprattutto di paura, e nell'integrazione di percezioni, cognizioni e risposte comportamentali sulla base della salienza emozionale e sociale dello stimolo emozionale, e lo striato ventrale (delineato dal territorio subicolare, corrispondente al tubercolo olfattorio e al nucleo accumbens) importante nella gestione degli aspetti emozionali e motivazionali del comportamento¹⁵. Infine, è stato dimostrato che nella ToM, nell'empatia e nell'elaborazione delle emozioni facciali sono coinvolte le regioni temporali, come il giro fusiforme, la cui funzione principale sembra essere legata nel riconoscimento dei volti, la giunzione temporo-parietale (TPJ), implicata nella consapevolezza di stare facendo qualcosa, o pensando qualcosa, e nell'assumere una prospettiva diversa, e i poli temporali (punte anteriori dei lobi temporali) deputati alla regolazione di diverse funzioni mnemoniche¹⁶⁻¹⁸.

Nell'interazione sociale, il riconoscimento delle emozioni facciali sembra svolgere un ruolo di primaria importanza, e deficit di tale processo sono stati riscontrati, con differente valenza patogenetica, in numerosi disturbi psichiatrici: DB, disturbi depressivi, disturbi d'ansia, schizofrenia, autismo, disturbo borderline di personalità¹⁹. Il substrato neurale responsabile di tale funzione comprende un'articolata interazione non gerarchica tra aree visive (giro fusiforme, giro occipitale inferiore e posteriore, giro linguale), aree limbiche (amigdala, giro paraippocampale, cingolo posteriore), aree temporali (giro temporale medio e superiore), aree temporo-parietali (lobulo parietale, giro temporale medio, insula), aree prefrontali (giro frontale mediale, dlPFC), aree subcorticali (putamen) e cervelletto (parte declive)^{19,20}.

Basi neurali dell'elaborazione delle emozioni

La trasformazione di percezioni emotive in stati affettivi e in comportamenti prevede la realizzazione di tre processi neuropsicologici fondamentali: la valutazione e identificazione dell'emozione; la produzione di uno stato affettivo in risposta a uno stimolo; la regolazione degli stati affettivi e dei comportamenti. Le strutture neurali sopra descritte possono essere contemporaneamente implicate nello svolgimento di più processi e sono organizzate in due sistemi neurali principali: il sistema ventrale e quello dorsale. Il primo, del quale fanno parte amigdala, insula, striato ventrale, regione ventrale del cingolo anteriore e corteccia prefrontale ventro-mediale, è coinvolto nell'identificazione del significato emozionale degli stimoli ambientali e nella produzione di stati affettivi, comprese le manifestazioni vegetative a essi correlate. Il sistema dorsale, composto da ippocampo, regione dorsale del cingolo anteriore e corteccia prefrontale dorso-laterale, ha la funzione di integrare tra loro processi cognitivi e input emozionali durante l'attivazione delle funzioni esecutive.

Recenti modelli teorici²¹⁻²³ ipotizzano che la regolazione emozionale possa risultare da una interazione tra processi bottom-up, perlopiù limbico-subcorticali, di valutazione emozionale, e processi top-down di controllo cognitivo, svolti sulla base di una differente specializzazione, dalle regioni corticali prefrontali dorsali e mediali. A livello dei sistemi dorso-mediale e dorso-laterale prefrontale, dove sono generate le rappresentazioni mentali degli stati affettivi, la regolazione emozionale avviene tramite rivalutazione del significato emozionale degli stimoli. Nella regione prefrontale ventro-mediale tale processo si fonda sulla predizione dell'esito in base alla valutazione delle probabilità e degli eventi che precedono una determinata situazione. La corteccia prefrontale mediale (mPFC) risulta inoltre coinvolta nei processi di automonitoraggio^{24,25}.

Con la presente rassegna intendiamo verificare, attraverso un'accurata analisi dei risultati degli studi di neuroimmagine, l'attendibilità dell'ipotesi secondo la quale i deficit di comprensione emotiva sarebbero alla base della carente cognizione sociale e dei deficit interpersonali presenti in soggetti con DB.

METODO

Gli articoli selezionati nella presente rassegna sono stati individuati tramite un'analisi della letteratura scientifica pubblicata da gennaio 1967 a dicembre 2015 attraverso i siti "PubMed" e "PsycINFO" abbinando le parole "bipolar disorder" e "unipolar depression" ai seguenti termini: "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "attributional style", "social perception", "empathy". Sono stati inclusi unicamente studi che utilizzavano la risonanza magnetica funzionale. Tra questi abbiamo selezionato gli articoli riguardanti l'elaborazione delle emozioni con particolare attenzione all'elaborazione delle emozioni facciali e alla prosodia.

RISULTATI

Dalla letteratura scientifica sono stati selezionati n. 56 studi di neuroimmagine funzionale che rispettavano i criteri metodologici del presente lavoro.

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

Tabella 1. Studi fMRI fase depressiva.

Studio	Campione DB	Compito	Emozioni elaborate	Risultati (confronto con sani)
Almeida et al. ³⁷	15 eutimici 15 depressi 15 controlli sani	Face emotion labelling task	Tristezza	↑ amigdala
Altshuler et al. ⁴³	11 depressi 17 controlli sani	Face-matching paradigm	Neutre, negative (rabbia, paura)	↓ OFC, dlPFC
Chen et al. ³⁶	8 depressi 8 maniacali 8 controlli sani	Facial affect recognition task	Felicità	↑ regioni fronto-striato-talamiche
Diler et al. ⁴⁵	10 depressi 10 controlli sani	Face emotion labelling task	Paura intensa	↓ Regioni prefrontali corticali dx
Diler et al. ⁴⁴	10 depressi 10 controlli sani	Face emotion labelling task	Felicità molto intensa	↓ ACC, vlPFC
Fournier et al. ⁴⁸	29 controlli sani 22 depressi	Emotional face task	Tristezza	↑ regioni temporo-parietali
Grotegerd et al. ⁴⁷	22 depressi 22 controlli sani	Emotion face processing task	Felicità	↑ amigdala
Liu et al. ³⁹	39 eutimici 19 depressi 18 maniacali 58 controlli sani	Face emotion labelling task	Paura	↑ OFC sx
Marchand et al. ⁴⁰	16 depressi 19 controlli sani	Emotion face processing task	Felicità	↓ CMS sx, corteccia frontale
Perlman et al. ³⁸	31 eutimici 21 depressi 25 controlli sani	Emotion processing task	Paura	↑ amigdala
Radaelli et al. ⁴⁶	52 depressi 40 controlli sani	Face-matching task	Rabbia, paura	↓ FC fra amigdala/dlPFC
Rey et al. ⁵¹	11 eutimici 9 depressi 9 ipomaniacali 12 controlli sani	Emotional face word interference task	Felicità/paura	↓ ippocampo
Versace et al. ³⁵	17 eutimici 14 depressi 24 controlli sani	Explicit emotion labelling task	Felicità Tristezza	↓ FC fra OFC/amigdala ↑ FC fra amigdala /OFC
Vizueta et al. ⁴²	21 depressi non trattati 21 controlli sani	Emotional face matching task	Rabbia, paura	↓ vlPFC, amigdala ↓ FC fra amigdala dx/OFC dx ↓ FC fra amigdala/dlPFC

Legenda: ↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC = connettività funzionale

Regioni neurali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni facciali in pazienti bipolari

Gli studi sull'elaborazione delle emozioni facciali in pazienti bipolari confrontati con i controlli hanno evidenziato molteplici differenze rispetto all'attività neurale nelle regioni cerebrali associate all'elaborazione cognitiva e affettiva dello stimolo emotivo. Soggetti con DB mostrano un'attivazione anomala delle regioni sottocorticali, in particolare di quelle limbiche, nonché del giro frontale inferiore^{26,27} in risposta a diversi stimoli facciali carichi emotivamente²⁸⁻³⁰ e una ridotta attivazione nella regione ventrale della corteccia prefrontale (vPFC), considerata centrale nel controllo cognitivo³¹⁻³³, ma anche nel giro frontale inferiore (IFG)²⁷, nel giro bilaterale inferiore e frontale superiore sinistro, nell'insula destra, nel giro fusiforme destro e nel giro occipitale bilaterale³⁴, cuneo e precuneo²⁶.

Depressione

Similmente a quanto osservato nei pazienti con depressione maggiore (MDD), in pazienti bipolari in fase depressiva sono presenti anomalie nelle regioni neurali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni, per esempio durante l'elaborazione di volti felici^{35,36}, espressioni emozioni negative^{37,38}, e spaventosi³⁹. In alcuni casi è stata dimostrata una correlazione positiva fra la gravità dei sintomi depressivi e l'attivazione di alcune strutture corticali, fra cui la linea mediana (CMS)⁴⁰. Infatti, rispetto ai controlli sani, i pazienti bipolari in fase depressiva mostrano una maggiore attivazione delle regioni fronto-striato-talamiche (incluso il giro frontale superiore, il giro frontale ventrale, il giro precentrale, il cingolato, il putamen e il talamo) in risposta a volti felici³⁶, dell'amigdala in risposta a stimoli facciali negativi^{37,38} e della OFC sinistra durante l'elaborazione di stimoli facciali che

Tabella 2. Studi fMRI fase maniacale.

Studio	Campione DB	Compito	Emozioni elaborate	Risultati (confronto con sani)
Altshuler et al. ⁵⁰	9 maniacali 9 controlli sani	Face-matching paradigm task	Non specificate	↓ OFC
Chen et al. ³⁶	8 depressi 8 maniacali 8 controlli sani	Implicit face processing task Explicit face processing task	Tristezza Tristezza	↑ amigdala, ACC, corteccia temporale laterale, mPFC, giro fusiforme ↓ amigdala, ACC, corteccia temporale laterale
Foland et al. ⁵²	9 maniacali 9 controlli sani	Emotion face labelling and perception task	Rabbia, paura	↓ FC fra vIPFC/amigdala
Hulvershorn et al. ²⁹	15 eutimici 30 depressi 30 ipo/maniacali 30 controlli sani	Negative facial emotion matching task	Rabbia, paura	↓ OFC ↑ dlPFC, insula, putamen
Lennox et al. ⁴⁹	10 maniacali 12 controlli sani	Emotional face processing task	Tristezza	↓ amigdala, corteccia cingolata subgenuale
Liu et al. ³⁹	39 eutimici 19 depressi 18 maniacali 58 controlli sani	Face emotion labelling task	Neutre/paura Neutre/felicità	↓ PFC dx ↓ OFC, vACC, striato ventrale
Rey et al. ⁵¹	11 eutimici 9 depressi 9 ipomaniacali 12 controlli sani	Emotional face-word interference task	Felicità/paura	↓ corteccia cingolata posteriore

Legenda: ↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC = connettività funzionale

esprimono paura³⁹, nonché dell'amigdala, della ACC e della dlPFC in risposta sia a volti felici sia spaventosi, anche in eutimia⁴¹. Altri studi mostrano anche una significativa riduzione dell'attivazione della vIPFC, dell'amigdala⁴², dell'ippocampo, della CMS sinistra e della corteccia frontale in risposta a facce felici⁴⁰, attivazione che correla positivamente con la gravità dei sintomi depressivi⁴⁰. Inoltre, un'ulteriore riduzione dell'attività è presente nella OFC e nella dlPFC in risposta a stimoli facciali neutri e negativi⁴³. Soggetti bipolari in fase depressiva mostrano, sempre confrontati ai controlli sani, una minore attivazione nelle regioni cerebrali coinvolte nella patofisiologia del disturbo quali la ACC e la vIPFC in risposta a facce intensamente felici⁴⁴ e le regioni prefrontali corticali destre in risposta a facce impaurite, particolarmente significativa in presenza di stimoli emozionali molto intensi⁴⁵. È stata inoltre evidenziata un'aumentata connettività fra l'amigdala sinistra e la OFC in risposta a volti tristi e, viceversa, una ridotta connettività bilaterale in risposta a volti felici³⁵, nonché una diminuita connettività fra amigdala e dlPFC^{42,46} e fra amigdala destra e OFC destra⁴².

Complessivamente i risultati sono sovrapponibili a quelli derivanti dalla ricerca su pazienti con MDD. Nella MDD, rispetto ai pazienti con depressione bipolare, le alterazioni riscontrate tendono a normalizzarsi parallelamente alla remissione sintomatologica. Pazienti affetti da DB in fase depressiva mostrano una maggiore attivazione delle regioni temporo-parietali in risposta a facce tristi, dell'amigdala in risposta a stimoli di felicità⁴⁷, neutri e negativi³⁷ e presentano una maggiore attivazione generale durante l'elaborazione di volti con emozioni congruenti rispetto all'umore⁴⁸ i quali, tuttavia, mostrano una normalizzazione delle alterazioni riscontrate parallelamente alla remissione sintomatologica, a diffe-

renza di quello che accade nel DB. Rispetto ai pazienti con MDD, i pazienti con DB in fase depressiva mostrano una maggiore attivazione delle regioni temporo-parietali in risposta a facce tristi⁴⁸, dell'amigdala in risposta a stimoli di felicità⁴⁷, neutri e negativi³⁷. Riassumendo, nei bipolari è presente una maggiore attivazione generale durante l'elaborazione di volti con emozioni mood congruenti⁴⁸ rispetto al tono dell'umore.

Rispetto alla fase eutimica, pazienti bipolari in fase depressiva evidenziano un'aumentata attività dell'amigdala in risposta a volti neutri e tristi³⁷ e la connettività fra amigdala e OFC risulta aumentata in risposta a facce tristi e ridotta in risposta a facce felici³⁵.

Riassumendo, i risultati nella depressione bipolare indicano una maggiore e più elevata attivazione delle strutture limbiche in risposta a stimoli espressivi facciali e un'attenuata attività nelle principali aree alla base delle funzioni cognitive superiori di controllo emotivo, similmente a quanto evidenziato dalla letteratura per pazienti con MDD. L'effetto mood congruent⁴⁸, rispetto al tono dell'umore, sarebbe il substrato neurale della maggiore risonanza emotiva osservata durante queste fasi di malattia. A differenza dei pazienti depressi unipolari, tuttavia, nei bipolari, tali alterazioni sembrano più significative e, soprattutto, sembrano persistere anche dopo la remissione sintomatologica.

Mania

Pazienti bipolari in fase maniacale mostrano anomalie funzionali nell'attivazione cerebrale delle regioni implicate nel riconoscimento emotivo e nella patofisiologia dei distur-

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

Tabella 3. Studi fMRI fase eutimica.

Studio	Campione DB	Compito	Emozioni elaborate	Risultati (confronto con sani)
Adleman et al. ⁶²	29 eutimici 10 BD non specif 12 ipomaniacali 69 controlli sani	Emotion face processing task	Felicità, rabbia, paura, neutre	↓ giro fusiforme
Brotman et al. ²⁷	62 BD di cui 36 eutimici 119 controlli sani	Emotion face processing task	Rabbia, paura, neutre Felicità/neutre	↑ amigdala ↓ IFG
Del Vecchio et al. ³¹	Metanalisi (37 studi)	Facial affect processing task	Varie	↓ vPFC
Del Vecchio et al. ³²	Metanalisi (29 studi)	Facial affect processing task	Varie	↓ vPFC
Favre et al. ³⁴	16 eutimici 16 controlli sani	Word-face emotional stroop task	Felicità/paura	↓ regioni controllo cognitivo (giro bilaterale inferiore e sx superiore, insula dx, giro fusiforme dx, giro bilaterale occipitale) ↑ ippocampale e paraippocampale
Favre et al. ⁶¹	14 eutimici 13 controlli sani	Word-face emotional stroop task	Felicità/paura	↓ dlPFC e anomala FC fra dlPFC/default mode network ↑ amigdala
Foland-Ross et al. ³³	24 eutimici 26 controlli	Emotion face labelling task	Non specificate	↓ vlPFC, insula
Hassel et al. ⁵⁸	19 eutimici 24 controlli sani	Emotion face processing task	Paura	↓ dlPFC
Horacek et al. ²⁸	20 eutimici 20 controlli sani	Emotion face processing task	Tristezza	↓ amigdala ↑ FC fra vlPFC/amigdala
Hulvershorn et al. ²⁹	15 eutimici 30 depressi 30 ipo/maniacali 30 controlli sani	Negative facial emotion matching task	Rabbia, tristezza, paura	↑ putamen
Keener et al. ⁶⁰	27 eutimici 27 controlli sani	Implicit face processing task	Felicità, neutre	↑ mPFC, amigdala
Liu et al. ³⁹	39 eutimici 19 depressi 18 maniacali 58 controlli sani	Emotion face labelling task	Felicità, neutre	↓ vACC, OFC, striato ventrale
Malhi et al. ⁵⁵	10 eutimici 10 controlli sani	Explicit facial emotion recognition task	Paura	↑ ippocampo
Perlman et al. ³⁸	31 eutimici 21 depressi 25 controlli sani	Emotion face processing task	Rabbia, paura, tristezza, felicità	↑ amigdala
Robinson et al. ⁵⁹	15 eutimici 16 controlli sani	Affective face-matching task	Paura, rabbia	↔ amigdala ↑ PFC inferiore
Rosenfeld et al. ⁵⁷	18 eutimici 18 controlli sani	Emotion processing task	Neutre, rabbia, felicità	↑ amigdala
Sagar et al. ⁴¹	23 eutimici 18 controlli sani	Backward-masked face affect paradigm	Felicità, paura	↑ amigdala, ACC, dlPFC
Surguladze et al. ³⁰	20 eutimici 20 parenti sani 20 controlli sani	Facial emotion processing task	Felicità	↑ amigdala, mPFC (anche in parenti sani vs controlli)
Tesli et al. ²⁶	26 eutimici 34 depressi	Negative faces matching task	Paura, rabbia	↑ IFG
Yurgelun-Todd et al. ⁵⁶	14 eutimici 10 controlli sani	Emotion face processing task	Paura	↑ amigdala ↓ dlPFC

Legenda: ↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC = connettività funzionale

Tabella 4. Studi fMRI altri paradigmi.

Studio	Campione BD	Fase umore	Compito	Emozioni elaborate	Risultati (confronto con sani)
Cerullo et al. ⁶³	25 depressi 25 controlli sani	Depressiva	Attentional task emotional pictures	Varie	↓ giro occipitale mediale, giro linguale, giro mediale temporale
Li et al. ⁷²	10 depressi 18 maniacali 28 controlli sani	Depressiva Maniacale	Resting-state	—————	↓ FC fra amigdala/ippocampo ↑ FC fra amigdala/ippocampo
Usnich et al. ⁶⁵	14 maniacali 14 controlli sani	Maniacale	Social stimulus (pictures)	Varie	↑ TPJ
Chen et al. ⁶⁴	Metanalisi (65 studi)	Maniacale Eutimica	Emotion processing task	Varie	↓ corteccia frontale inferiore ↑ amigdala
Kanske et al. ⁶⁸	22 eutimici 17 parenti sani 22/17 controlli sani	Eutimica	Emotion processing task	Varie	↑ amigdala (anche in parenti sani di primo grado)
Li et al. ⁷⁴	20 eutimici 20 fratelli sani 20 controlli sani	Eutimica	Resting-state	—————	↑ FC fra dlPFC/amigdala (anche nei fratelli sani dei DB)
Mullin et al. ⁶⁶	22 eutimici 19 controlli sani	Eutimica	Emotion n-back paradigm	Paura, Felicità, Neutre	↓ dlPFC, ACC, corteccia parietale inferiore
Sepede et al. ⁶⁹	23 eutimici 22 parenti sani 24 controlli sani	Eutimica	Emotion processing task	Negative (non specif.)	↑ insula ↓ SMG (anche in parenti sani di primo grado)
Torrisi et al. ⁷³	20 eutimici 20 controlli sani	Eutimica	Resting-state	—————	↑ FC fra amigdala dx/vlPFC dx
Townsend et al. ⁶⁷	30 eutimici 26 controlli sani	Eutimica	Emotion processing task	Negative (non specif.)	↓ FC fra amigdala sx/vlPFC
Mitchell et al. ⁹⁵	11 DB 13 controlli sani	Non specif.	Prosody	Felicità, Tristezza	↓ amigdala, uncino ippocampo, giro temporale superiore
Townsend et al. ⁷¹	Review	Tutti gli stati	Emotion processing task	Varie	↓ PFC

Legenda: ↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC = connettività funzionale

bi dell'umore⁴⁹ durante compiti di elaborazione delle emozioni negative³⁶ quali, per esempio, la tristezza⁴⁹ e la paura^{36,39}.

Gli studi di confronto tra pazienti bipolari in fase maniacale e controlli sani hanno evidenziato una diminuita attivazione dell'amigdala e della corteccia cingolata subgenuale durante l'elaborazione di espressioni facciali tristi, ma non felici, coerentemente con l'osservazione che esisterebbero deficit, congruenti rispetto all'umore, nel riconoscimento della tristezza⁴⁹, simili a quelli osservati in fase depressiva. Chen et al.³⁶ riportano come una risposta a facce tristi sia modulata dalla capacità attentiva, per cui, mentre l'elaborazione implicita di facce tristi è associata a un'aumentata attivazione dell'amigdala, della ACC, della corteccia temporale laterale e della mPFC, l'elaborazione esplicita di facce tristi è associata a un'attenuata attivazione di queste stesse regioni³⁶. Altri studi di fMRI durante la fase maniacale del DB, sempre rispetto ai controlli sani, hanno dimostrato una dimi-

nuita attivazione della PFC destra rostrale in compiti di elaborazione di facce neutre e spaventose³⁹, della OFC, della corteccia cingolata ventrale anteriore (vACC) e dello striato ventrale rispetto a facce felici e neutre³⁹, della OFC in risposta a stimoli facciali negativi²⁹ e durante un più generale compito di discriminazione emotiva⁵⁰. Ulteriori ricerche hanno evidenziato un'aumentata attivazione della dlPFC, dell'insula e del putamen rispetto a stimoli facciali negativi²⁹ e del giro fusiforme in risposta a facce tristi³⁶. Tali osservazioni potrebbero lasciare ipotizzare un'amplificata elaborazione percettiva di tali stimoli. Tuttavia, Hulvershorn et al.²⁹ non hanno rilevato differenze nell'attivazione dell'amigdala nei soggetti bipolari in fase maniacale, rispetto ai controlli sani, durante l'elaborazione di stimoli emozionali negativi. Inoltre, una diminuita attivazione della corteccia cingolata posteriore è stata descritta da Rey et al.⁵¹ in pazienti ipomaniacali durante compiti di risoluzione di conflitto emotivo. Foland et al.⁵² hanno trovato una connettività funzionale ridot-

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

ta fra la vIPFC e l'amigdala durante un compito di riconoscimento di emozioni facciali, coerente con un ridotto controllo frontale di tipo inibitorio sulla reattività dell'amigdala.

In confronto a pazienti bipolari in fase depressiva, quelli in fase maniacale mostrano un'aumentata attivazione della dIPFC e della dACC, collegata alla difficoltà nel discriminare espressioni facciali negative²⁹.

Anche paragonando pazienti bipolari in fase maniacale ed eutimica, risulta evidente l'iperattivazione della dIPFC²⁹ in associazione a una ridotta attivazione dell'insula durante compiti di inibizione della risposta a facce felici⁵³. Questa ipoattivazione sarebbe superiore rispetto ai soggetti bipolari depressi.

In conclusione, similmente ai risultati degli studi sulla fase depressiva, gli studi di neuroimmagine mostrano un incremento dell'attività subcorticale e limbica nelle regioni deputate all'elaborazione delle emozioni e una ridotta attività nelle regioni corticali prefrontali deputate al loro controllo. Tali anomalie nell'attivazione e nella connettività neurale sono quindi presenti sia in fase depressiva sia in quella maniacale^{52,54}.

Eutimia

Pazienti bipolari in fase eutimica mostrano, in confronto ai controlli sani, un'aumentata attivazione dell'ippocampo⁵⁵ e dell'amigdala di fronte a volti che manifestano emozioni differenti^{38,56,57} e una diminuita attivazione della dIPFC nell'elaborazione di volti che esprimono paura^{56,58}. Esistono, tuttavia, in letteratura studi che mostrano risultati contrastanti^{58,59}. Rispetto ai controlli sani, i pazienti bipolari in fase eutimica mostrano un'aumentata attivazione della mPFC e dell'amigdala durante l'elaborazione di emozioni facciali positive^{30,60}; tale attivazione risulta anche in parenti sani di primo grado³⁰ e durante compiti di identificazione dei volti⁶⁰. Tuttavia, in altri studi l'attivazione dell'amigdala non mostra alterazioni significative³³. Durante l'elaborazione di facce negative si assiste a un'aumentata attivazione del putamen²⁹. Inoltre, alcuni autori evidenziano deficit di attivazione delle regioni di controllo cognitivo, quali il giro bilaterale inferiore e sinistro superiore, l'insula destra, il giro fusiforme destro e il giro bilaterale occipitale³⁴, della ACC nella risoluzione di conflitti emozionali⁵¹ e della vIPFC destra durante un compito di comprensione emotiva³³. In bipolari eutimici l'attività dell'amigdala appare invece attenuata in risposta a facce tristi rispetto ai controlli²⁸, con aumento della sua connettività con la vIPFC²⁸. Durante compiti di elaborazione facciale emerge un funzionamento anomalo dell'insula^{33,53} e delle regioni bilaterali ippocampali e paraippocampali³⁴ in pazienti eutimici confrontati con i sani. Inoltre, Favre et al.⁶¹ riscontrano, in pazienti con DB in fase eutimica confrontati con controlli sani, durante il monitoraggio del conflitto, un decremento dell'attivazione della dIPFC nonché una sua anomala positiva connettività con molte regioni del "default mode network", cioè quella rete neurale distribuita in diverse regioni corticali e sottocorticali che viene generalmente attivata durante le ore di riposo e di attività "passive", definita anche connettività funzionale intrinseca. In fase di risoluzione del conflitto emotivo è stata poi rilevata una mancata deattivazione bilaterale dell'amigdala⁶¹. In aggiunta, indipendentemente dallo stato dell'umore, pazienti DB confrontati

con controlli sani evidenziano una diminuita attivazione della vACC, della OFC e dello striato ventrale in risposta a facce felici e neutre³⁹. Adleman et al.⁶² hanno evidenziato, sia in pazienti eutimici sia in quelli maniacali confrontati con controlli sani, una minore attivazione del giro fusiforme durante un compito di "riconoscimento delle emozioni facciali", decisamente correlata con la gravità dei sintomi maniacali.

Riassumendo, dall'analisi della letteratura, emerge come anomalie funzionali e strutturali, caratteristiche della fase depressiva e maniacale del DB, tendano a persistere anche durante la fase eutimica.

Altri studi sulle regioni neurali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni in pazienti bipolari

In letteratura sono presenti anche studi di neuroimmagine in pazienti bipolari che utilizzano compiti (o test) di stimolazione emotiva differenti dal riconoscimento delle espressioni facciali (per es., attraverso l'utilizzo di avatar, immagini cariche emotivamente, scene sociali a contenuto emotivo).

Per quanto riguarda gli studi sulla fase depressiva del DB, Cerullo et al.⁶³ hanno evidenziato come i soggetti bipolari I in fase depressiva mostrino una diminuita attivazione nel giro occipitale mediale, nel giro linguale e nel giro mediale temporale, rispetto sia ai soggetti con MDD sia ai controlli sani, durante la visione di immagini a contenuto emotivo.

Nel confronto fra pazienti bipolari in fase maniacale e controlli sani, Chen et al.⁶⁴, in una meta-analisi comprendente 65 studi fMRI con paradigmi cognitivi ed emozionali, hanno rilevato una diminuita attivazione della corteccia frontale inferiore particolarmente in fase maniacale, oltre a una attivazione del sistema limbico, in particolare dell'amigdala in stato di eutimia, ma non in altre fasi del disturbo. Inoltre, Usnich et al.⁶⁵ hanno evidenziato come pazienti bipolari in fase maniacale, sempre confrontati con controlli sani, mostrino un'elevata attivazione nella TPJ durante la percezione di stimoli sociali e come tale attivazione sia associata a un aumento dell'ideazione delirante. L'ipotesi avanzata è che la fase maniacale si associ a un'aumentata salienza attribuita agli stimoli sociali, sia emotivi sia comportamentali, e che questo corredi con una maggiore tendenza ad attribuire intenzioni agli altri in coerenza con il proprio stile attribuzionale. Clinicamente questo comporta una maggiore reattività agli eventi e un maggiore rischio d'intuizioni deliranti e di percezioni deliranti.

Gli studi che confrontano i pazienti bipolari in fase eutimica con controlli sani rilevano negli eutimici una ridotta attivazione nella dIPFC, nell'ACC e nella corteccia parietale inferiore durante l'esecuzione di un compito emotivo n-back in condizione di elevato controllo attentivo⁶⁶, così come nella connettività fra amigdala sinistra e vIPFC⁶⁷. Inoltre, pazienti bipolari in fase eutimica e parenti sani, confrontati con il gruppo di controllo, mostrano un'aumentata attivazione dell'amigdala durante la semplice visione d'immagini a carattere emotivo⁶⁸ e un funzionamento anomalo dell'insula durante compiti emozionali⁶⁹. Anche Sepede et al.⁶⁹ hanno evidenziato, in pazienti bipolari eutimici e in parenti di primo grado non affetti dal disturbo, confrontati con soggetti sani, durante l'elaborazione di stimoli negativi, un'aumentata attivazione nella parte sinistra dell'insula associata a ridotta attivazione destra del giro sopramarginale (SMG), cruciale nel giudicare le emozioni in prospettiva egocentrica. Tali altera-

zioni, comuni a pazienti e familiari, indici di un'alterata connettività tra corteccia e sistema limbico, sembrano essere un marcatore di tratto piuttosto che di stato del DB. Solo nel gruppo dei pazienti comportano tuttavia un deficit prestazionale, come dimostra la mancata accuratezza nella risposta ai test con stimoli emozionali⁶⁹. Limitatamente ai pazienti eutimici è stata poi trovata una ridotta attivazione del precuneo sinistro, sempre in un compito di elaborazione di stimoli negativi⁶⁹.

Cerullo et al.⁷⁰ hanno riscontrato delle modificazioni uniche della connettività cortico-limbica, rispetto al gruppo di controllo, nella fase di passaggio da episodi maniacali a depressivi, in soggetti affetti da DB I, durante un compito con immagini a carattere emotivo: durante la fase maniacale la parte destra dell'amigdala appare significativamente più connessa con il giro frontale inferiore sinistro, mentre durante la depressione è presente una maggior correlazione tra parte destra dell'amigdala e insula destra. Inoltre, in tutte e tre le fasi del disturbo è stata riscontrata una persistente ipoattivazione della PFC⁷¹.

In letteratura possiamo infine trovare studi di neuroimmagine che esplorano le basi neurali del DB in situazioni di riposo (*resting state*), evidenziando un'aumentata connettività tra amigdala e ippocampo durante la fase maniacale, che risulta invece diminuita in fase depressiva⁷². Nei pazienti eutimici rispetto ai sani è stata inoltre riscontrata un'aumentata connettività fra l'amigdala destra e la vIPFC destra⁷³, nonché fra la dIPFC e l'amigdala non solo nei pazienti bipolari, ma anche nei loro fratelli sani comparati al gruppo di controllo⁷⁴.

Complessivamente gli studi che hanno utilizzato paradigmi diversi da quello dell'elaborazione delle emozioni facciali, oppure che hanno analizzato le basi neurali del DB in situazioni di *resting state*, evidenziano anomalie nelle regioni fronto-limbiche. Tali anomalie tendono a persistere indipendentemente dallo stato dell'umore coerentemente con i risultati degli studi che si sono concentrati esclusivamente sull'elaborazione delle emozioni espresse dai volti.

Studi di neuroimmagine su campioni di bambini e adolescenti con DB

Gli studi di neuroimmagine su adolescenti con DB mostrano risultati simili a quelli riscontrati negli adulti, con aumentata attivazione neurale delle regioni sottocorticali limbiche, oltre che ipoattivazione nelle regioni prefrontali, durante compiti di elaborazione delle emozioni facciali^{43,75,76}. Tali risultati sono in linea con quelli di studi che si sono concentrati su campioni pediatrici in fase eutimica⁷⁷⁻⁷⁹ e su campioni eterogenei⁸⁰⁻⁸³ di pazienti nei diversi stati dell'umore. Inoltre, confrontati con i controlli sani e in accordo con i risultati sopra riportati, i bambini con DB mostrano una ridotta connettività fra l'amigdala e le regioni neurali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni⁷⁸.

Fattori in grado di influenzare il substrato neurale dell'elaborazione emozionale. Trattamento farmacologico

L'eventuale assunzione di farmaci potrebbe alterare i circuiti neurali sottostanti l'elaborazione delle emozioni faccia-

li in pazienti bipolari, tuttavia risulta poco chiaro quale tipo di influenza possa avere e quali siano i circuiti neurali più sensibili a tale influenza. Per esempio, alcuni studi evidenziano come pazienti bipolari, dopo 12 settimane di trattamento con lamotrigina, mostrino una normalizzazione dell'attivazione nei circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione delle emozioni facciali, quali la corteccia mediale frontale, il giro precentrale, il giro cingolato anteriore e il giro temporale mediale di fronte a stimoli facciali di rabbia⁸⁴ e tristezza⁸⁵. Anche lo studio di Jogia et al.⁸⁵ ha dimostrato un aumento dell'attività neurale delle regioni corticali dorsomediali e ventrolaterali in seguito alla terapia con lamotrigina. Mentre Silverstone et al.⁸⁶ hanno riportato un decremento nell'attivazione prefrontale corticale in pazienti bipolari durante compiti di controllo esecutivo dopo un periodo di trattamento con sali di litio. Altri autori, invece, hanno concluso i loro studi sostenendo che sia improbabile che il trattamento farmacologico, sia esso con antipsicotici, benzodiazepine, antidepressivi o stabilizzatori del tono dell'umore, possa avere contribuito a modificare l'attivazione delle aree neurali interessate (per es., amigdala, dIPFC, PFC orbito-mediale) o della loro connettività, alterando il valore dei risultati^{37,54,58}. Per un approfondimento circa il ruolo dei farmaci negli studi di neuroimmagine, si rimanda allo studio di Phillips et al.⁸⁷.

Comorbidità con altri disturbi psichiatrici

È possibile che le differenze nei risultati sopra evidenziati, riguardo alle attivazioni subcorticali sia in pazienti sintomatici sia in remissione, possano derivare dalla mancata considerazione delle comorbidità. Per esempio, Hassel et al.⁸⁸ riportano associazioni significative fra comorbidità con abuso di sostanze e con disturbi alimentari con l'attivazione neurale della PFC e delle regioni sottocorticali, quali il nucleo caudato e il putamen, in risposta a facce felici e neutre. La letteratura evidenzia come in pazienti con DB anche la comorbidità con disturbi d'ansia possa alterare le attivazioni neurali durante l'elaborazione di emozioni facciali, sottolineando la necessità di considerare tale fattore nell'analisi di studi futuri^{58,88}.

Basi neurali coinvolte nel riconoscimento emotivo nella prosodia in pazienti con DB

Si ritiene che alla base della prosodia, il riconoscimento delle emozioni nel tono della voce, vi sia un circuito neurale situato prevalentemente nella regione temporale superiore destra. Wildbruger et al.⁸⁹ propongono un modello neuroanatomico che vede coinvolte nella percezione ed estrazione dell'informazione uditiva alcune aree del lobo temporale destro^{90,91}, mentre le regioni posteriori del solco temporale destro superiore sembrano coinvolte nel processo di rappresentazione di significato di quanto udito^{92,93}. La valutazione del contenuto emotivo della prosodia sembra invece mediata dalla corteccia frontale inferiore bilaterale^{89,90,94}.

Mitchell et al.⁹⁵, confrontando i correlati neurali in controlli sani, in pazienti con schizofrenia e in pazienti con DB, evidenziano come, durante compiti di ascolto passivo, il gruppo con DB mostri una diminuita attivazione nell'amigdala, nell'uncino dell'ippocampo, nel giro temporale superiore bilaterale e nel giro frontale inferiore destro, in risposta a

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

toni della voce a contenuto chiaramente emotivo, e una aumentata attivazione nel giro temporale superiore sinistro in risposta a una prosodia emozionale non filtrata. Una mancata attivazione nelle aree prefrontali e temporali del lato destro, fondamentali nel riconoscimento della prosodia a contenuto emotivo, suggerisce una ridotta capacità neurale nell'elaborazione di tale stimolo⁹⁵. In letteratura non sono al momento disponibili dati riguardanti l'influenza dello stato dell'umore, della storia di malattia, del trattamento farmacologico e dell'età sulla risposta neurale durante l'elaborazione prosodica emozionale.

DISCUSSIONE

I risultati della presente rassegna sono in linea con le teorie secondo le quali sarebbe presente un'anomala attività nelle regioni subcorticali e limbiche deputate all'elaborazione delle emozioni, come per esempio l'amigdala, e una diminuita risposta nelle regioni prefrontali corticali deputate alla regolazione delle emozioni in pazienti bipolari. Come emerge dagli studi sull'elaborazione delle emozioni facciali e della prosodia, le funzioni maggiormente compromesse sono in primo luogo quelle legate agli aspetti percettivi e ai processi di comprensione sociale. Nel loro complesso, gli studi di neuroimmagine funzionale in pazienti con DB mostrano: da una parte, interazioni anomale tra regioni sottocorticali, limbiche e prefrontali ventrali che si assocerebbero ai deficit d'identificazione e percezione delle emozioni osservate; dall'altra, interazioni anomale tra la dACC e le regioni prefrontali dorsolaterali, che si assocerebbero ai deficit di regolazione delle emozioni e di altre funzioni cognitive di livello superiore, suscettibili di significativi cambiamenti a seconda della valenza emozionale (positiva/negativa) dello stimolo affettivo¹. Complessivamente tali risultati tendono a sottolineare la presenza di una deficitaria capacità di inibizione da parte delle strutture corticali su quelle limbiche iperresponsive, implicate nei processi di riconoscimento e di rielaborazione emotiva durante l'interazione sociale, come in compiti di riconoscimento delle emozioni facciali, di prosodia¹ e in altri paradigmi di stimolazione emotiva⁶³⁻⁷¹, che potrebbero essere un elemento di considerevole importanza rispetto all'instabilità emotiva che caratterizza questi pazienti.

Tali anomalie nell'attività, ma anche nella connettività neurale sono state osservate in pazienti bipolari in fase sia depressiva sia maniacale^{52,54}. Nello specifico, differenze di funzionamento nella connettività fra amigdala e OFC, in risposta alla presentazione di stimoli emozionali facciali, evidenziate in pazienti bipolari in fase depressiva, potrebbero costituire un potenziale biomarcatore della patologia, in quanto assenti nei pazienti con MDD³⁷. Un altro importante risultato del presente studio è che la letteratura evidenzia come alterazioni dei circuiti neurali implicati nell'elaborazione delle emozioni tendano a non normalizzarsi nei pazienti bipolari in remissione sintomatologica^{28-30,33,34,38,39,51,53,55-60,62}, costituendo quindi probabili marcatori biologici specifici di tratto del disturbo, come proposto da molti autori^{30,34,47,53,55-57,66,68}. Un'altra evidenza circa l'ipotesi della stabilità dei deficit riscontrati viene dai risultati degli studi che hanno trovato le stesse alterazioni nell'attività e nella connettività neurale dei pazienti con DB nei parenti sani di primo grado^{30,69,96}.

I documentati deficit di comprensione emotiva, ma anche di percezione sociale, sarebbero alla base dei deficit di cognizione sociale presenti in soggetti con DB, e sarebbero quindi responsabili, almeno in parte, della compromissione del funzionamento sociale e interpersonale evidente in questi pazienti. Tuttavia, è probabile che le difficoltà interpersonali derivino da un'alterazione di tutti e quattro i suoi domini costitutivi come definiti da Couture et al.².

I risultati degli studi di neuroimmagine sono confermati anche da studi su campioni di bambini e adolescenti, oltre che da numerosi altri studi non selezionati per la scelta dei criteri di inclusione della presente rassegna. Per esempio, lavori che hanno usato paradigmi comportamentali evidenziano come nei soggetti con DB, durante la fase depressiva, sia presente un'alterazione del riconoscimento emotivo congruo con l'umore, che comporta una maggiore difficoltà nel riconoscere nei volti espressioni di gioia^{35,37}, una tendenza a interpretare facce neutre come tristi^{97,98} e facce felici come arrabbiate⁹⁹. I soggetti con DB sembrano più precisi, rispetto ai controlli sani o a soggetti con MDD, nel riconoscere espressioni facciali di disgusto¹⁰⁰. Inoltre, la capacità di riconoscere la gioia nell'espressione dei volti diminuisce all'aumentare della gravità dei sintomi depressivi¹⁰¹. Infine, pazienti bipolari in fase maniacale mostrano difficoltà nel riconoscimento facciale di espressioni di tristezza⁴⁹, di disgusto¹⁰² e di paura^{39,102}. La difficoltà a riconoscere la tristezza correla con la gravità dei sintomi maniacali¹⁰². Questo effetto, che potremmo definire "mood congruity effect", può essere considerato a tutti gli effetti come un meccanismo di amplificazione e di mantenimento di un episodio di malattia nel DB. Per esempio, un soggetto in fase depressiva tenderà ad avere una maggiore capacità di identificare e avrà una maggiore risonanza emotiva verso la tristezza, che quindi tenderà ad aumentare d'intensità. Tale iperresponsività, peraltro, non potrà essere opportunamente modulata in seguito a controlli cognitivi discendenti, come dimostrato dai deficit di attivazione corticale e di connettività fronto- limbica. Phillips e Swartz¹⁰³ suggeriscono che la disregolazione dell'amigdala in risposta a stimoli facciali emotivi, soprattutto di felicità, possa sottendere una distorsione attenzionale nei confronti di stimoli positivi nei pazienti bipolari i quali potrebbero giocare un ruolo nel viraggio verso la fase maniacale. Altri studi hanno evidenziato difficoltà generalizzate nel riconoscimento emotivo facciale^{104,105}.

In linea con gli studi comportamentali, anche Usnich et al.⁶⁵ hanno trovato in pazienti bipolari in fase maniacale un'aumentata attivazione della TPJ. Poiché nei controlli sani si è dimostrato che la TPJ sottende la detezione automatica visiva e l'identificazione di soggetti dotati di "agency" a partire dal movimento, questa funzione potrebbe essere cronicamente iperattiva nella mania e quindi portare a un'esagerata attribuzione del significato allo stimolo sociale. Tale distorsione può manifestarsi clinicamente in un'aumentata salienza attribuita agli stimoli sociali emotivi e comportamentali potendo correlare con una maggiore tendenza ad attribuire intenzioni agli altri, in coerenza con il proprio stile attribuzionale. Clinicamente questo potrebbe comportare una maggiore reattività agli eventi e un maggiore rischio d'intuizioni deliranti e percezioni deliranti⁶⁵, e quindi di sintomi psicotici.

Nei pazienti bipolari la regolazione affettivo-emotiva, considerata come un importante predittore del funzionamento psicosociale¹⁰⁶, sembra particolarmente deficitaria. Tale difficoltà risulta evidente nella marcata reattività tem-

peramentale agli stimoli emotivi, nella ridotta capacità d'inibizione, iniziazione e modulazione del comportamento, ma anche di accettazione, consapevolezza, comprensione, regolazione e controllo delle emozioni^{107,108}. Queste alterazioni a livello socio-cognitivo sembrano giocare un ruolo preciso nel DB¹⁰⁶ anche indipendentemente dallo stato dell'umore¹⁰⁹⁻¹¹². Secondo un modello di malattia recentemente proposto da Phillips e Swartz¹⁰³, il DB può essere concettualizzato in termini di neurocircuiti come:

- una parallela disfunzione nei circuiti neurali che sottendono all'elaborazione e alla regolazione delle emozioni, e che vedono coinvolte le regioni corticali prefrontali bilaterale (soprattutto vLPFC e corteccia orbitofrontale), l'ippocampo e l'amigdala;
- un'iperattivazione dei circuiti relativi all'elaborazione della ricompensa, che coinvolge lo striato ventrale e la vLPFC del lato sinistro dell'encefalo, che clinicamente comportano labilità emotiva, disregolazione emotiva e sensibilità alla ricompensa.

In conclusione, considerati i risultati degli studi di neuroimmagine su soggetti affetti da DB, sono evidenti alterazioni neurobiologiche, sia funzionali sia strutturali, persistenti in tutte le fasi della malattia e che quindi sono state proposte come biomarcatori specifici del disturbo^{113,114} che potrebbero sottendere a un deficit della loro capacità metacognitiva, intesa come funzione complessa¹¹⁵, che si riferisce a un insieme di abilità quali: capacità di identificare e attribuire stati mentali a sé e agli altri; pensare, riflettere e ragionare sugli stati mentali propri e altrui (autoriflessività e comprensione della mente dell'altro), nonché utilizzare tali conoscenze e riflessioni per risolvere problemi o conflitti psicologici e interpersonali e padroneggiare la sofferenza soggettiva¹¹⁶. Poiché nel DB la relazione tra le alterazioni neurobiologiche e comportamentali inerenti la cognizione sociale e i deficit metacognitivi non è stata ancora oggetto di studio da un punto di vista psicoterapeutico, a differenza di quanto accaduto con altre patologie altrettanto gravi e croniche, sarebbe auspicabile che le ricerche si estendessero anche in tale direzione, anche in considerazione del fatto che sia i trattamenti psicofarmacologici sia la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) sembrano esercitare differenti effetti sui circuiti neurali coinvolti nel riconoscimento delle emozioni, coerentemente con quanto risulta da studi che hanno esaminato l'induzione di specifici stati dell'umore¹¹⁷. Sarebbe auspicabile che studi futuri prendessero in considerazione l'effetto di diverse classi di farmaci e di trattamenti psicoterapeutici sulla funzione sociocognitiva nei pazienti bipolari, per quanto riguarda sia la loro efficacia sia le modalità con cui potrebbero essere in grado di influire sulle diverse componenti del complesso costrutto di cognizione sociale, così come che approfondissero il ruolo di altre variabili della cognizione sociale, compresa la ToM¹¹⁸.

Limiti dello studio

Occorre essere cauti nell'interpretazione dei risultati presentati poiché, sebbene mostrino una certa coerenza e una buona correlazione con le osservazioni cliniche, diverse variabili potrebbero spiegare le differenze nelle attivazioni neurali durante i compiti di elaborazione delle emozioni nei pazienti bipolari.

Abbiamo già sommariamente descritto nell'articolo come non sia ancora ben chiaro come e quanto la terapia farmacologica influenzi i livelli di attivazione delle regioni corticali e sottocorticali, così come l'influenza che potrebbe avere un trattamento psicoterapico sul grado di attivazione dei circuiti neurali studiati.

Sono già state descritte associazioni significative fra comorbidità con abuso di sostanze e con disturbi alimentari e l'attivazione neurale della PFC e delle regioni sottocorticali, quali il nucleo caudato e il putamen, in risposta a facce felici e neutre⁸⁸, così come la comorbidità con i disturbi d'ansia^{58,88}. Sarebbe lecito aspettarsi che altre variabili possano comportare risultati differenti, come l'età e il sesso dei soggetti, ma anche la storia di malattia (rispetto al numero, alla durata e alla gravità degli episodi).

Gli studi esaminati non avevano una dimensione del campione equiparabile: alcuni includono un numero molto limitato di soggetti, per esempio Adleman et al.⁶², mentre altri, per esempio Diler et al.⁴⁵, includono solo dieci pazienti e dieci controlli, mentre altri non avevano campioni di controllo.

Infine, la complessità dei compiti e l'eterogeneità nella scelta delle emozioni facciali studiate può, almeno in parte, spiegare le differenze riscontrate a livello di risultati. Potrebbe risultare utile aumentare la gamma di emozioni esaminate per meglio comprenderne i processi di elaborazione; tuttavia, aumentare il livello di complessità del compito potrebbe coinvolgere altre regioni neurali, in particolare quelle collegate alla ToM, rendendo così difficile la loro differenziazione da quelle coinvolte nell'elaborazione delle emozioni di base¹¹⁹. Tuttavia, in un secondo momento, studi che coinvolgano compiti più complessi potrebbero chiarire meglio l'interazione tra le regioni deputate al riconoscimento emotivo con quelle coinvolte nei compiti di ToM.

CONCLUSIONI

In conclusione, è auspicabile che future linee di ricerca diagnostica e terapeutica tengano in considerazione le alterazioni metacognitive e il loro substrato neurobiologico in funzione dei problemi a carico della cognizione sociale nel DB. Nell'insieme, questi dati sembrano supportare l'ipotesi di un ulteriore dominio nel complesso modello di malattia per il DB, offrendo possibilità di ricerca e integrazione per nuovi approcci terapeutici, che possano essere utili anche nel migliorare il funzionamento sociale dei pazienti bipolari. In particolare, poiché a oggi nel trattamento psicoterapeutico del DB la complessità della dimensione metacognitiva non è stata adeguatamente presa in considerazione, come invece avvenuto nella schizofrenia o nel disturbo borderline di personalità, sarebbe opportuno che futuri studi indagassero se una psicoterapia che integri un lavoro psicologico sulla dimensione metacognitiva possa operare dei cambiamenti a livello di abilità che sottendono un adeguato funzionamento sociale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, Macqueen GM, McKinnon MC. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37: 154-69.

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

2. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006; 32 (Suppl 1): S44-63.
3. Blundo C. Neuroscienze cliniche del comportamento. Basi neurobiologiche e neuropsicologiche. Psicopatologia funzionale e neuropsichiatria. Milano: Elsevier, 2011.
4. Batson CD. Two forms of perspective taking: imagining how another feels and imagining how you would feel. In: Markman KD, Klein WMP, Suhr JA (eds). *Handbook of Imagination and Mental Stimulation*. New York (NY): Psychology Press, 2009.
5. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983; 44: 113-26.
6. Leiberg S, Anders S. The multiple facets of empathy: a survey of theory and evidence. *Prog Brain Res* 2006; 156: 419-40.
7. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 855-63.
8. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 693-716.
9. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-19.
10. Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 28-36.
11. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 640-56.
12. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411: 305-9.
13. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998; 393: 467-70.
14. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18: 411-8.
15. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 231-9.
16. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-9.
17. Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 2007; 13: 580-93.
18. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1718-31.
19. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 418-32.
20. Atkinson AP, Adolphs R. The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366: 1726-38.
21. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 504-14.
22. Ochsner KN, Gross JJ. Thinking makes it so: a social cognitive neuroscience approach to emotion regulation. In: Baumeister RF, Vohs KD (eds). *Handbook of self-regulation: research, theory, and applications*. New York (NY): Guilford Press, 2004.
23. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uehde TW, Tancer ME. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 210-9.
24. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, et al. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage* 2004; 23: 483-99.
25. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 685-94.
26. Tesli M, Kauppi K, Bettella F, et al. Altered brain activation during emotional face processing in relation to both diagnosis and polygenic risk of bipolar disorder. *PLoS One* 2015; 10: e0134202.
27. Brotman MA, Tseng WL, Olsavsky AK, et al. Fronto-limbic-striatal dysfunction in pediatric and adult patients with bipolar disorder: impact of face emotion and attentional demands. *Psychol Med* 2014; 44: 1639-51.
28. Horacek J, Mikolas P, Tintera J, et al. Sad mood induction has an opposite effect on amygdala response to emotional stimuli in euthymic patients with bipolar disorder and healthy controls. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40: 134-42.
29. Hulvershorn LA, Karne H, Gunn AD, et al. Neural activation during facial emotion processing in unmedicated bipolar depression, euthymia, and mania. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 603-10.
30. Surguladze SA, Marshall N, Schulze K, et al. Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Neuroimage* 2010; 53: 58-64.
31. Del Vecchio G, Fossati P, Boyer P, et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 100-13.
32. Del Vecchio G, Sugranyes G, Frangou S. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Psychol Med* 2013; 43: 553-69.
33. Foland-Ross LC, Bookheimer SY, Lieberman MD, et al. Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. *Neuroimage* 2012; 59: 738-44.
34. Favre P, Baci M, Pichat C, et al. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. *Psychiatry Res* 2013; 214: 285-95.
35. Versace A, Thompson WK, Zhou D, et al. Abnormal left and right amygdala-orbitofrontal cortical functional connectivity to emotional faces: state versus trait vulnerability markers of depression in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 422-31.
36. Chen CH, Lennox B, Jacob R, et al. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 31-9.
37. Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 414-21.
38. Perlman SB, Almeida JRC, Kronhaus DM, et al. Amygdala activity and prefrontal cortex-amygdala effective connectivity to emerging emotional faces distinguish remitted and depressed mood states in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14: 162-74.
39. Liu J, Blond BN, van Dyck LI, Spencer L, Wang F, Blumberg HP. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disord* 2012; 14: 432-41.
40. Marchand WR, Lee JN, Garn C, et al. Aberrant emotional processing in posterior cortical midline structures in bipolar II depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1729-37.
41. Sagar KA, Dahlgren MK, Gönenç A, Gruber SA. Altered affective processing in bipolar disorder: an fMRI study. *J Affect Disord* 2013; 150: 1192-6.
42. Vizueta N, Rudie JD, Townsend JD, et al. Regional fMRI hypoactivation and altered functional connectivity during emo-

- tion processing in nonmedicated depressed patients with Bipolar II. *Disorder Am J Psychiatry* 2012; 169: 831-40.
43. Altshuler L, Bookheimer S, Townsend J, et al. Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord* 2008; 10: 708-17.
44. Diler RS, Ladouceur CD, Segreti AM, et al. Neural correlates of treatment response in depressed bipolar adolescents during emotion processing. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 227-35.
45. Diler RS, Cardoso de Almeida JR, Ladouceur C, Birmaher B, Axelson D, Phillips M. Neural activity to intense positive versus negative stimuli can help differentiate bipolar disorder from unipolar major depressive disorder in depressed adolescents: a pilot fMRI study. *Psychiatry Res* 2013; 214: 277-84.
46. Radaelli D, Sferrazza Papa G, Vai B, et al. Fronto-limbic disconnection in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 82-8.
47. Grotegerd D, Stuhrmann A, Kugel H, et al. Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification study. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 2995-3007.
48. Fournier JC, Keener MT, Almeida J, Kronhaus DM, Phillips ML. Amygdala and whole brain activity to emotional faces distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013; 15: 741-52.
49. Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med* 2004; 34: 795-802.
50. Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1211-3.
51. Rey G, Desseilles M, Favre S, et al. Modulation of brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. *Psychiatry Res* 2014; 223: 84-93.
52. Foland LC, Altshuler L, Bookheimer S, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res* 2008; 162: 27-37.
53. Hummer TA, Hulvershorn LA, Karne HS, Gunn AD, Wang Y, Anand A. Emotional response inhibition in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study of trait- and state-related abnormalities. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 136-43.
54. Almeida JR, Versace A, Mechelli A, et al. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 451-9.
55. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R, Ketter T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 345-57.
56. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2 (3 Pt 2): 237-48.
57. Rosenfeld ES, Pearson GD, Sweeney JA, et al. Prolonged hemodynamic response during incidental facial emotion processing in inter-episode bipolar I disorder. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 73-86.
58. Hassel S, Almeida JR, Kerr N, et al. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 2008; 10: 916-27.
59. Robinson JL, Monkul ES, Tordesillas-Gutierrez D, et al. Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Res* 2008; 164: 106-13.
60. Keener MT, Fournier JC, Mullin BC, et al. Dissociable patterns of medial prefrontal and amygdala activity to face identity versus emotion in bipolar disorder. *Psychol Med* 2012; 42: 1913-24.
61. Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciou M. Cerebral correlates of abnormal emotion conflict processing in euthymic bipolar patients: a functional MRI study. *PLoS One* 2015; 10: e0134961.
62. Adelman NE, Kayser RR, Olsavsky AK, et al. Abnormal fusiform activation during emotional-face encoding assessed with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 2013; 212: 161-3.
63. Cerullo MA, Eliassen JC, Smith CT, et al. Bipolar I disorder and major depressive disorder show similar brain activation during depression. *Bipolar Disord* 2014; 16: 703-12.
64. Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13: 1-15.
65. Unisch T, Spengler S, Sajonz B, Herold D, Bauer M, Bermpohl F. Perception of social stimuli in mania: an fMRI study. *Psychiatry Res* 2015; 231: 71-6.
66. Mullin BC, Perlman SB, Versace A, et al. An fMRI study of attentional control in the context of emotional distracters in euthymic adults with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2012; 201: 196-205.
67. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL. Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 127-35.
68. Kanske P, Schönfelder S, Forneck J, Wessa M. Impaired regulation of emotion: neural correlates of reappraisal and distraction in bipolar disorder and unaffected relatives. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e497.
69. Sepede G, De Berardis D, Campanella D. Neural correlates of negative emotion processing in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 60: 1-10.
70. Cerullo MA, Fleck DE, Eliassen JC, et al. A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disord* 2012; 14: 175-84.
71. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2012; 14: 326-39.
72. Li M, Huang C, Deng W, et al. Contrasting and convergent patterns of amygdala connectivity in mania and depression: a resting-state study. *J Affect Disord* 2015; 173: 53-8.
73. Torrisi S, Moody TD, Vizueta N, et al. Differences in resting cortic limbic functional connectivity in bipolar I euthymia. *Bipolar Disord* 2013; 15: 156-66.
74. Li CT, Tu PC, Hsieh JC, et al. Functional dysconnection in the prefrontal-amygdala circuitry in unaffected siblings of patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2015; 17: 626-35.
75. Dickstein DP, Leibenluft E. Emotion regulation in children and adolescents: boundaries between normalcy and bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2006; 18: 1105-31.
76. McClure-Tone EB. Socioemotional functioning in bipolar disorder versus typical development: behavioral and neural differences. *Clin Psychol (New York)* 2009; 16: 98-113.
77. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral E, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 158-67.
78. Rich BA, Fromm SJ, Berghorst LH, et al. Neural connectivity in children with bipolar disorder: impairment in the face emotion processing circuit. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 88-96.
79. Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. An fMRI study of the neural correlates of incidental versus directed emotion processing in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 308-19.
80. Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, et al. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 61-9.
81. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in chil-

Le basi neurali della cognizione sociale nel disturbo bipolare

- dren with bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8900-5.
82. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 636-42.
83. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 1064-80.
84. Haldane M, Jogia J, Cobb A, Kozuch E, Kumari V, Frangou S. Changes in brain activation during working memory and facial recognition tasks in patients with bipolar disorder with lamotrigine monotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 48-54.
85. Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 197-201.
86. Silverstone PH, Bell EC, Willson MC, Dave S, Wilman AH. Lithium alters brain activation in bipolar disorder in a task- and state-dependent manner: an fMRI study. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4: 14.
87. Phillips ML, Travis, MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 313-20.
88. Hassel S, Almeida JR, Frank E, et al. Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. *J Affect Disord* 2009; 118: 19-27.
89. Wildgruber D, Ackermann H, Kreifelts B, Ethofer T. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Prog Brain Res* 2006; 156: 249-68.
90. Buchanan TW, Lutz K, Mirzazade S, et al. Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 9: 227-38.
91. Wildgruber D, Riecker A, Hertrich I, et al. Identification of emotional intonation evaluated by fMRI. *Neuroimage* 2005; 24: 1233-41.
92. Kotz SA, Meyer M, Alter K, Besson M, von Cramon DY, Friederici AD. On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang* 2003; 86: 366-76.
93. Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, Woodruff PW. The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1410-21.
94. Wildgruber D, Hertrich I, Riecker A, et al. Distinct frontal regions subserve evaluation of linguistic and emotional aspects of speech intonation. *Cereb Cortex* 2004; 14: 1384-9.
95. Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, Woodruff PW. Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 223-30.
96. Piguat C, Fodoulou L, Aubry JM, Vuilleumier P, Houenou J. Bipolar disorder: functional neuroimaging markers in relatives. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 57: 284-96.
97. Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwi AS, Heimberg C, Kraemer HC. Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res* 1992; 42: 241-51.
98. Douglas KM, Porter RJ. Recognition of disgusted facial expressions in severe depression. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 156-7.
99. McClure EB, Pope K, Hoberman AJ, Pine DS, Leibenluft E. Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1172-4.
100. Schaefer KL, Baumann J, Rich BA, Luckenbaugh DA, Zarate CA Jr. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1229-35.
101. Gray J, Venn H, Montagne B, et al. Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cogn Neuropsychiatry* 2006; 11: 505-20.
102. Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 302-4.
103. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and roadmap for future research. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 829-843.
104. Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 91: 53-6.
105. Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 623-32.
106. Van Rhee TE, Rossell SL. Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: Is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 26-35.
107. Gratz K, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004; 26: 41-54.
108. Gross JJ. *Handbook of emotion regulation*. New York: The Guilford Press, 2011; p. 672.
109. Hajnal A, Varga E, Herold R, et al. P01-44 – Euthymic bipolar patients' deficits in social cognition tasks. *European Psychiatry* 2010; 25 (Suppl 1): 264.
110. Hoertnagl CM, Muehlbacher M, Biedermann F, et al. Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13: 537-44.
111. Lahera G, Herrería E, Ruiz-Murugarren S, et al. P01-195 – Social cognition and general functioning in bipolar disorder. *European Psychiatry* 2009; 24 (Suppl 1): S583.
112. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res* 2011; 189: 379-84.
113. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr. Bull* 2007; 33: 893-904.
114. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460: 202-7.
115. Semerari A, Carcione A, Dimaggio G, et al. How to evaluate metacognitive functioning in psychotherapy? The Metacognition Assessment Scale and its applications. *Clin Psychol Psychother* 2003; 10: 238-61.
116. Carcione A, Dimaggio G, Conti L, et al. *Metacognition Assessment Scale (MAS) V.4.0.-Manual*. Roma: Terzocentro, 2010.
117. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1116-24.
118. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind?" *Cognition* 1985; 21: 37-46.
119. Pincus D, Kose S, Arana A, et al. Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. *Front Psychiatry* 2010; 1: 134.