- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

La teoria della mente nel disturbo bipolare: una rassegna

Theory of mind in bipolar disorder: a review

PIER FRANCESCO LAURENZI[1*], FILIPPO TURCHI[2,3,4], STEFANIA RIGHINI[3,4], EUGENIA MELLINA[3], SERENA PICCIONE[1], ANDREA FAGIOLINI[1], ETTORE FAVARETTO[5]
*E-mail: pf.laurenzi@gmail.com

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena
[2]Sigmund Freud University, Milano
[3]Centro Studi Cognitivi, Firenze
[4]Scuola Cognitiva di Firenze
[5]Servizio Psichiatrico, Bressanone

RIASSUNTO. Scopo. Il disturbo bipolare è caratterizzato da alterazioni del funzionamento socio-cognitivo in fase acuta, che permangono anche in fase eutimica. Studi neurobiologici e comportamentali hanno esaminato uno dei principali domini della cognizione sociale, la teoria della mente (ToM), in pazienti con disturbo bipolare (DB), nel tentativo di individuarne le caratteristiche cliniche associate, il loro ruolo e la loro gravità. **Metodi.** Sono stati selezionati e revisionati gli articoli pubblicati da gennaio 1999 ad aprile 2018 attraverso i siti "PubMed" e "PsycINFO" abbinando le parole "bipolar disorder" ai termini "theory of mind" e "Mirror neuron system". **Risultati.** Dall'analisi dei risultati emerge come complessivamente i pazienti con DB in fase eutimica differiscano dai controlli sani nel pattern di risposta durante l'esecuzione di compiti di ToM di diverso tipo. Alcuni studi dimostrano come tali anomalie coinvolgano anche il sistema dei neuroni specchio, network strettamente connesso con le strutture neurali sottostanti la ToM. **Limiti.** Le ricerche incluse esplorano solo una componente della cognizione sociale e non tutti gli studi includono campioni di controllo. **Conclusioni.** I risultati supportano l'idea che deficit a carico della ToM possano essere considerati un elemento clinico rilevante nel complesso modello di malattia del DB, soprattutto nella sua dimensione interpersonale, offrendo possibilità di ricerca e integrazione in psicoterapia.

PAROLE CHIAVE: disturbo bipolare, teoria della mente, sistema neuroni specchio, deficit ToM.

SUMMARY. Aim. Bipolar disorder (DB) is associated with an impairment in socio-cognitive functioning in both the acute and, to a lesser extent, the euthymic phase. Several neuroimaging and behavioral studies have evaluated social cognition, especially theory of mind (ToM), in people with bipolar disorder, in attempt to identify clinical features, its role and severity. **Methods.** A bibliographical research of controlled studies from January 1999 to April 2018 was completed in PubMed and PsycINFO using the keywords "Bipolar Disorder" and "Theory of mind", "Mirror neuron system". **Results.** During the euthymic phase patients with bipolar disorder show a different pattern in different ToM tasks, compared to healthy controls. Some studies show how these anomalies also involve the mirror neuron system, a network closely connected to the neural structures underlying the ToM. **Limitations.** The studies evaluate only one component of social cognition and not all studies include a control group. **Conclusions.** Research supports the role of ToM deficits in DB as a relevant clinical element in the complex model of this disorder, especially in interpersonal functioning, offering possibilities for further research and treatment integration.

KEY WORDS: bipolar disorder, theory of mind, mirror neuron system, euthymic, deficit ToM.

INTRODUZIONE

Recenti rassegne hanno ipotizzato che le difficoltà interpersonali osservate in soggetti con DB siano in parte riconducibili ad alterazioni dei sotto-domini funzionali che caratterizzano la cognizione sociale[1-3]. Tra questi, la teoria della mente (theory of mind - ToM), intesa come capacità cognitiva di inferire gli stati mentali propri e altrui[4,5], sembra avere un ruolo centrale. In un'ottica gerarchica di maturazione delle funzioni cognitive, la ToM può essere vista come manifestazione di un processo continuo di differenziazione *sensomotoria* fra sé e l'altro collegata a uno sviluppo delle capacità mnemoniche e di elaborazione visuospaziale[6]. Dal punto di vista evolutivo, già a partire dalla fine del primo anno di vita il bambino è in grado di differenziare la propria intenzionalità da quella dell'altro attraverso l'attivazione dei neuroni specchio. Grazie a questo circuito neuronale, assistendo a un'azione da parte di terzi, si attivano nel cervello dell'osservatore le stesse aree motorie atte a controllare tali movimenti, inducendo la simulazione mentale degli stessi[7]. Dopo i 5 anni si sviluppano le capacità di capire che le persone possono avere conoscenze diverse dalle proprie (*false credenze di primo ordine*) con la conseguente attribuzione di diversi stati mentali, anche riguardanti un soggetto terzo (*false cre-*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

denze di secondo ordine)[8,9]. Solo intorno agli 11 anni, vengono acquisite le abilità che consentono di identificare situazioni sociali più complesse, quali ad esempio la capacità d'identificare l'adeguatezza contestuale dei contenuti verbali di un interlocutore (*faux pas*)[10]. Da un punto di vista neurobiologico, la ToM coinvolge tre strutture principali: 1) corteccia prefrontale (PFC), correlata all'elaborazione di stati mentali riferiti a sé e dunque al funzionamento cognitivo, in particolare quella dorsolaterale (dlPFC)[9,11,12]; 2) solco temporale superiore (STS) e corteccia prefrontale mediale (mPFC), attivate nel risolvere compiti relativi alle false credenze e connesse al sistema affettivo[10,13] unitamente alla corteccia anteriore paracingolata[14]; 3) amigdala, insula e corteccia cingolata, strutture affettive il cui coinvolgimento è fondamentale per sviluppare una teoria della mente dell'altro[5,15]. Sono inoltre coinvolti altri circuiti neurali sottesi a diverse funzioni quali, ad esempio, il cingolato posteriore e i poli temporali[16] per quanto riguarda la memoria, il STS posteriore, implicato nella percezione di movimenti corporei[17,18], inclusi segnali direzionali socialmente rilevanti, come la direzione dello sguardo[19,20] e l'adiacente giunzione temporoparietale (TPJ), coinvolta nell'attribuzione dei pensieri agli altri[21,22], e attiva, insieme alla mPFC, durante compiti di ToM[23,24].

Il ruolo dei neuroni specchio

La letteratura evidenzia come osservare azioni compiute da altri attivi un complesso network costituito dalle aree occipitali, temporali, parietali e visive e da due regioni corticali che svolgono principalmente funzioni motorie, quali la parte rostrale del lobulo parietale inferiore e la porzione inferiore del giro precentrale, insieme alla zona posteriore del giro frontale inferiore (IFG)[25-39]. Queste regioni costituiscono il nucleo del sistema dei neuroni specchio (MNS)[40]. Recenti studi sull'attività cerebrale durante l'esecuzione e l'osservazione di azioni mostrano come le regioni probabilmente maggiormente popolate da neuroni specchio siano il lobulo parietale inferiore e l'IFG, compresa la corteccia premotoria[41]. Anche l'insula, il STS, il giro mediale temporale e la corteccia sensomotoria, sebbene privi di neuroni specchio, sono implicati nel processo di rispecchiamento, formando il più ampio *mirror system*[42]. Durante l'esecuzione di compiti di ToM in soggetti sani, una maggior complessità di elaborazione e integrazione funzionale è dimostrata dall'attivazione dell'IFG e dell'insula[43]. Inoltre, l'attivazione del MNS in connessione con quella del sistema limbico sembra mediare la capacità di comprensione delle emozioni altrui[44], mentre l'attivazione dell'insula, collegamento fra i due sistemi che consente di internalizzare e rendere emotivamente saliente il comportamento, è associata all'empatia, dimensione della cognizione sociale che si distingue per la centralità nell'informazione della componente emotiva. L'attivazione di queste regioni in soggetti sani è verosimilmente implicata nel processo di mentalizzazione e di inferenza del significato sociale durante la visione di sequenze animate[43]. Inoltre, l'attivazione delle stesse regioni cerebrali, riscontrata sia nell'esperire un'emozione in prima persona che nell'osservare tale esperienza nell'altro[45,46], potrebbe riflettere una risonanza automatica rispetto all'emozione dell'altro, come se fosse la propria[7]. La Simulation theory of social cognition attribuisce tale condivisione emotiva durante l'imitazione mentale dell'espressione non verbale altrui al funzionamento del MNS[7], coinvolto nell'elaborazione emotiva della cognizione sociale[46,47]. Infine, sembra che l'attivazione delle cortecce ventromediale (vmPFC) o dlPFC sia coinvolta nei processi cognitivi superiori, come ad esempio assumere la prospettiva dell'altro[48,47], e che le regioni che corrispondono al MNS, incluse IFG o insula, non siano collegate solo ad aspetti emozionali, come ad esempio l'osservazione, l'imitazione delle espressioni facciali[49] o la regolazione emotiva[50], ma anche alla memoria di lavoro[51] e all'elaborazione del linguaggio[52]. Complessivamente, dunque, il MNS sembra essere coinvolto nell'elaborazione sia affettiva sia cognitiva degli stimoli sociali durante le interazioni umane[53].

Poiché gran parte della ricerca sulla cognizione sociale in soggetti con disturbi dell'umore si è a oggi concentrata sull'elaborazione delle emozioni, le capacità di ToM rimangono un'area ancora piuttosto inesplorata, nonostante dati recenti mettano in relazione le compromissioni a carico della ToM con un peggior funzionamento personale.

La presente rassegna intende sottoporre a verifica, attraverso un'accurata analisi dei risultati degli studi di neuroimmagine, neurofisiologici e comportamentali, l'ipotesi secondo cui esisterebbe una compromissione della ToM in soggetti con DB, e che tale compromissione persista anche in fase eutimica, giocando un ruolo nelle alterazioni osservate clinicamente nel funzionamento sociale e interpersonale di questi soggetti.

METODO

Gli studi selezionati per il lavoro sono stati individuati nella letteratura scientifica pubblicata da gennaio 1999 fino ad aprile 2018 attraverso i siti "PubMed" e "PsycINFO" abbinando le parole "bipolar disorder" ai termini "theory of mind" e "mirror neuron system". La revisione della letteratura, di tipo sistematico, si è svolta secondo le linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi, PRISMA Statement (Figura 1). Sono state incluse tutte le ricerche sperimentali, pubblicate in lingua inglese, il cui campione clinico fosse costituito prevalentemente da soggetti adulti, al di sopra dei 18 anni, rassegne e meta-analisi che includessero ricerche scientifiche la cui ampia maggioranza dei campioni fosse parimenti costituita da soggetti adulti; sono stati esclusi gli studi con campioni costituiti da soggetti clinici esclusivamente o prevalentemente minori di 18 anni o appartenenti alla terza età.

RISULTATI

Dalla letteratura scientifica sono stati selezionati n. 37 studi nel rispetto dei criteri metodologici del presente lavoro, all'interno del quale i risultati verranno suddivisi in base al tipo di paradigma utilizzato dagli studi stessi: comportamentali (Tabella 1) o neuropsicologici e di neuroimmagine (Tabella 2). All'interno degli studi che hanno utilizzano quest'ultimo tipo di paradigma è stato inserito un paragrafo dedicato ai risultati emersi da studi che hanno esaminato, in particolare, il funzionamento del sistema dei neuroni specchio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

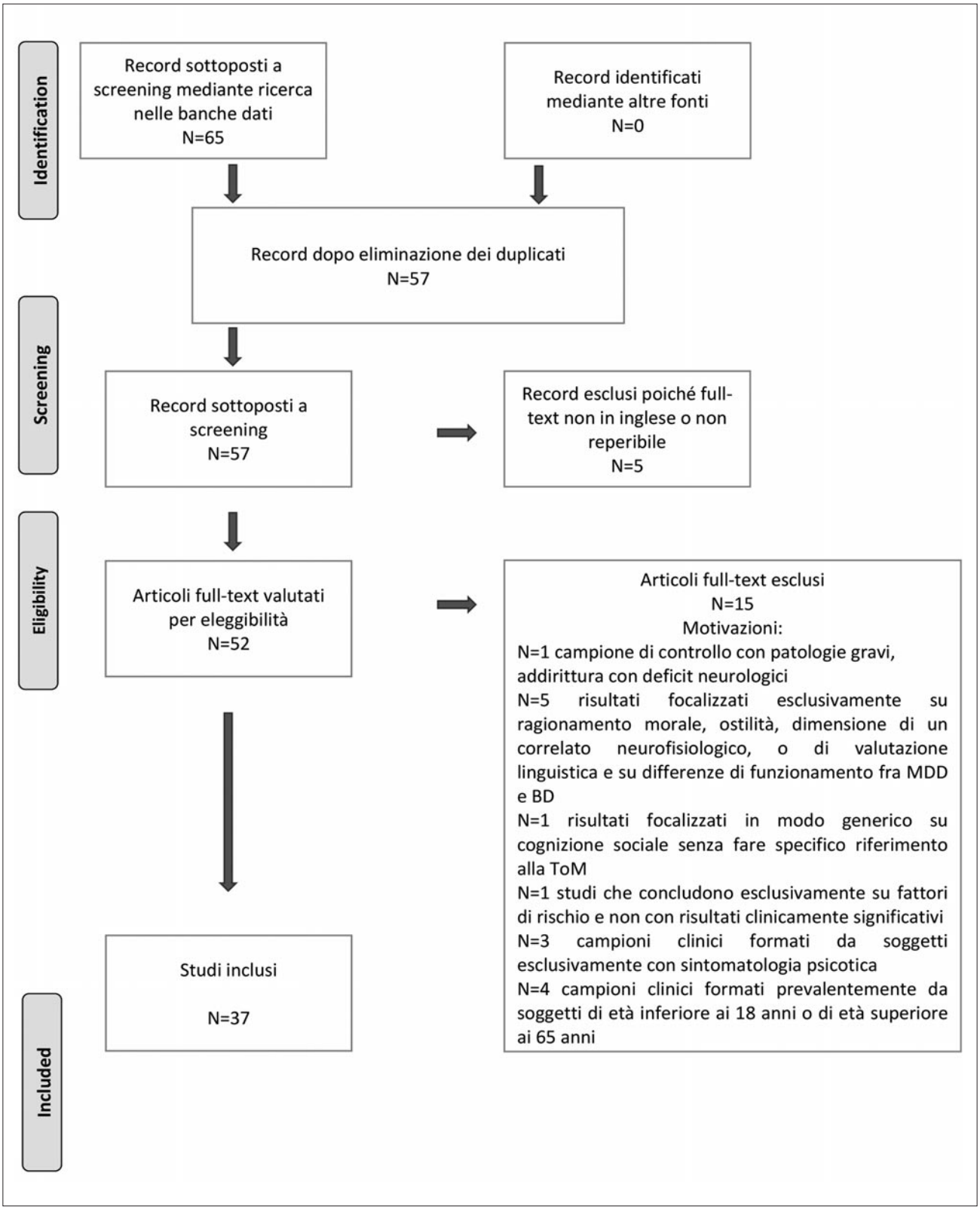

Figura 1. PRISMA Statement: diagramma di flusso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

Tabella 1. Studi con paradigma di tipo comportamentale.

Studio	Campione DB	Tipo di studio	Compito	Risultati
Bora et al.[71]	43 eutimici 30 controlli sani	Ricerca sperimentale	Eyes test and Hinting task.	Compromissioni ToM in eutimia (attenzione, fluenza verbale, velocità psicomotoria), riconoscimento emozioni sociali, mentalizzazione.
Bora e Özerdem[89]	16 studi (728 parenti sani + 865 controlli sani)	Meta-analysis secondo linee guida PRISMA	Vari task di tipo comportamentale	Compromissioni nell'abilità socio cognitive, soprattutto nella ToM.
Bora et al.[60]	34 studi (1214 BD + 1097 controlli sani)	Meta-analysis secondo line guida MOOSE e PRISMA	Vari task di tipo comportamentale	Compromissioni ToM in vari tipi di compiti, più severa durante gli episodi acuti di malattia e associata a sintomi maniacali.
Caletti et al.[75]	18 eutimici 30 schizofrenici 18 controlli sani	Ricerca sperimentale	Exeutive and social cognition Battery (ESCB)	Compromissioni nella memoria verbale e di lavoro, velocità motoria, fluenza verbale, decodifica dei simboli.
Cusi et al.[70]	20 depressi (depress. moderata) 20 controlli sani	Ricerca sperimentale	Compito: 8 scenari di situazioni sociali complesse (Faux pas sociale, domande ToM di primo e secondo ordine	Compromissioni nei compiti ToM di ragionamento di secondo ordine.
Donohoe et al.[54]	102 DB 208 schizofrenici 132 controlli sani	Ricerca sperimentale	Reading the Mind in the Eyes test; Hinting task; Internal, personal and situational attributions Questionnaire (IPSAQ).	BD = SC: compromissioni nella decodifica dello stato mentale (Eyes task); BD > SC deficit di ragionamento su stati mentali (Hinting task).
Espinós et al.[74]	112 eutimici DB 43 eutimici UD 112 controlli sani	Ricerca sperimentale	Reading the Mind in the Eyes: inferire solo attraverso la visione degli occhi di una persona (empatizzare con la persona nella foto).	↑ BD compromissioni vs entrambi gli altri gruppi
Hawken et al.[66]	20 eutimici 25 depressi 13 maniacali	Ricerca sperimentale	Reading the Mind in the Eyes Task; Animals Task	↑ compromissioni ToM in mania vs. depression ed eutimia
Inoue et al.[68]	16 eutimici 50 controlli sani	Ricerca sperimentale	Cartone animato a fumetti con 4 immagini: falsa credenza di primo e secondo ordine, domande sulla realtà, inganno tattico.	Compromissioni ToM in compiti di false credenze di secondo ordine.
Ioannidi et al.[79]	29 BD in episodio di malattia + eutimici 29 controlli sani	Ricerca sperimentale	First order false belief Task, Hinting Task and Faux Pas Recognition Test	Compromissioni: apprendimento, memoria verbale e di lavoro visuospaziale durante eutimia e fasi di malattia.
Lahera et al.[69]	75 eutimici 48 controlli sani	Ricerca sperimentale	ToM Advanced Test: 16 storie con domande: doppi sensi, errori, persuasioni, inganni.	Deficit ToM in eutimia (attenzione sostenuta e funzioni esecutive)
Lahera et al.[58]	39 eutimici 39 controlli sani	Ricerca sperimentale	Faux pas test; Facial Emotion Recognition Test	Deficit nella cognizione sociale in entrambi i compiti.

(Segue)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

(Segue) Tabella 1. Studi con paradigma di tipo comportamentale.

Studio	Campione DB	Tipo di studio	Compito	Risultati
Martino et al.[59]	81 eutimici 34 controlli sani	Ricerca sperimentale	Faux pas Test; Reading the Mind in the Eyes Test; Ekman-60	Compromissioni nel riconoscimento ToM di emozioni facciali
McKinnon et al.[55]	14 depressi subsindromici 14 controlli sani	Ricerca sperimentale	Compito con 8 scenari di situazioni sociali complesse (Faux pas sociale, domande ToM di primo e secondo ordine).	Compromissioni nei compiti ToM in depressi subsindromici nei domini cognitivi dei compiti di ragionamento di secondo ordine.
Mercer e Becerra[78]	34 studi	Review sistematica	Vari task di tipo comportamentale	Compromissioni nel funzionamento cognitivo in eutimia, presenza di compromissioni ToM a livello emozionale.
Mitchell e Young[77]	24 studi	Review teoretica con comparazione diretta di studi	Vari task di tipo comportamentale	Compromissioni ToM
Montag et al.[56]	29 eutimici 29 controlli sani	Ricerca sperimentale	Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)	Compromissioni ToM nel dominio cognitivo
Ospina et al.[76]	200 DB 49 controlli sani	Ricerca sperimentale	MSCEIT; Reading the mind in the Eyes Test;	Compromissioni: dominio neurocognitivo di velocità di elaborazione, attenzione, apprendimento verbale, neurocognizione, ToM, cognizione sociale.
Purcell et al.[80]	26 eutimici BD 29 eutimici UD 28 controlli sani	Ricerca sperimentale	Revisione del Reading the mind in the eyes test	BD tempi risposta ridotti (in modo impulsivo) vs. UD e controlli. Predittore del funzionamento globale dopo 12 mesi.
Reynolds et al.[86]	20 parenti sani DB 20 controlli sani	Ricerca sperimentale	Compiti ToM visivi, verbali e di alto ordine: Happe Stories Task; Picture Sequencing Task; Revised Reading the Mind in the Eyes task.	Compromissioni nei parenti sani durante compiti ToM di tipo verbale
Samamé[84]	91 studi	Overview con specifici criteri di inclusione	Vari task di tipo comportamentale	Deficit nel riconoscimento delle emozioni e ToM in mania, depressione, eutimia.
Samamé et al.[83]	65 studi	Review sistematica e meta-analysis Comprehensive Meta-Analysis software version 2.0	Vari task di tipo comportamentale	Deficit nell'elaborazione delle emozioni e ToM in eutimia.
Samamé et al.[85]	15 studi	Meta-analysis secondo line guida MOOSE	Hinting Task, the Eyes Test, Faux Pas, the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test, stimuli visive emotivi.	Compromissioni in compiti socio-cognitivi, con decodifica stato mentale più conservata rispetto al ragionamento.
Santos et al.[88]	31 BD 1 8 parenti sani DB 31 controlli sani	Ricerca sperimentale	First- and second- order false-belief tasks, Hinting task, Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)	Deficit ToM in parenti sani BD (mentalizzazione).

(Segue)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

(Segue) Tabella 1. Studi con paradigma di tipo comportamentale.

Studio	Campione DB	Tipo di studio	Compito	Risultati
Shamay-Tsoory et al.[47]	19 eutimici 20 controlli sani	Ricerca sperimentale	Interpersonal Reactinve Index; Understanding "Faux Pas"; Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)	Compromissioni cognitive in empatia e ToM.
Van Rheenen e Rossell[81]	49 BD 49 controlli sani	Ricerca sperimentale	Picture Sequencing Task.	Compromissioni ToM in storie con false credenze.
Wang et al.[82]	30 parenti sani schizofrenici 30 parenti sani BD 44 controlli sani	Ricerca sperimentale	Revised computerized referential communication task (rCRCT), Others' false beliefs task.	Compromissioni ToM in parenti sani DB nel dominio cognitivo.
Wolf et al.[57]	11 eutimici 12 depressi 10 maniacali 29 controlli sani	Ricerca sperimentale	6 storie con cartoni animati computerizzati: scene di cooperazione, inganno di una persona a opera di un'altra, cooperazione di due persone ai danni di una terza.	Deficit ToM in eutimia.
Yücel et al.[87]	22 parenti sani BD 28 parenti sani schizofrenici 27 controlli sani	Ricerca sperimentale	Auditory Consonants Test (ACT) to evaluate VWM, first and second order false belief tests, Faux Pas Test (FPT), and Hinting Test (HT)	Compromissioni in parenti sani BD e schizofrenici: le prestazioni verbali della memoria di lavoro sembrano influenzare le funzioni ToM di primo ordine.

Legenda: DB= disturbo bipolare; UD= depressione unipolare; SC= schizophrenia; ToM= teoria della mente; ESCB= executive and social cognition Battery; IPSAQ= personal and situational attributions questionnaire; MASC= movie for the assessment of social cognition; MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; CANTAB= Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; rCRCT= revised computerized referential communication task; ACT= Auditory Consonants Test; VWM= verbal working memory; FPT= first and second order false belief tests; HT= Hinting Test; ↑ = aumentata.

Le abilità di ToM nei pazienti con disturbo bipolare

La ricerca recente evidenzia come in soggetti affetti da DB vi sia una compromissione a livello sociocognitivo riguardante la ToM e il riconoscimento delle emozioni[47,54-60]. Nel loro insieme gli studi sul riconoscimento emotivo evidenziano un'iperattivazione limbica associata a un'ipoattivazione nell'area della corteccia prefrontale, indice di un ridotto controllo cognitivo nell'elaborazione emozionale[61-63]. Tale deficit tende a persistere anche nelle fasi asintomatiche del disturbo (vedasi review[1,2]) e sembra essere correlato a una riduzione della qualità di vita[58,64].

Studi con paradigma comportamentale

Terrien et al.[65] hanno evidenziato come alcune dimensioni dell'ipomania, quali umore labile ed eccitabilità, abbiano un impatto negativo sulle abilità di ToM. In considerazione di questo non sorprende la presenza di un'associazione significativa fra compromissioni a carico della ToM e sintomatologia maniacale riscontrata in più studi[60,66].

Per quanto riguarda la fase eutimica, solo un primo studio che confrontava soggetti bipolari in fase acuta e in remissione con controlli sani ha evidenziato come i bipolari in remissione non mostrassero alcuna differenza rispetto ai controlli sani, contrariamente a quanto accadeva per i pazienti in fase acuta, i quali presentavano compromissioni nello svolgere compiti di ToM di "false credenze"[67]. Tutta la letteratura successiva è concorde invece nel riportare una generale compromissione a carico delle funzioni di ToM, persistente anche in eutimia. Nello specifico, Inoue et al.[68] hanno studiato pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) e DB in fase di remissione dalla sintomatologia depressiva, evidenziando in entrambi i gruppi clinici compromissioni nell'esecuzione di compiti di ToM, di "false credenze di secondo ordine", sottolineando come queste si associno a difficoltà di recupero delle regioni cerebrali sottostanti, e ipotizzando il ruolo di queste nello sviluppo di deficit nelle abilità di vita quotidiana in pazienti con disturbi dell'umore.

Analoghe difficoltà di recupero sono state evidenziate, anche in fase depressiva subsindromica[55,69]. Alcuni studi mostrano come pazienti bipolari con depressione moderata siano significativamente meno accurati rispetto ai controlli sani nell'attribuzione di stati mentali attraverso l'osservazione dello sguardo altrui e nelle performance di inferenza sociale, evidenziando una significativa compromissione nell'abilità di riconoscimento emotivo[70]. Bora et al.[71] evidenziano invece come in compiti di riconoscimento emotivo che comprendano l'intero volto e non solo lo sguardo, soggetti affetti da

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

Tabella 2. Studi con paradigma di tipo neuropsicologico, di neuroimmagine e di funzionamento del MNS.

Studi	Campione DB	Tipo di studio	Compito	Risultati
Andrews et al.[98]	15 eutimici 16 controlli sani	Ricerca sperimentale di tipo neuropsicologico	Stimolazione magnetica transcranica + Elettroencefalogramma	↓ soppressione onda mu[1]; ↓ reattività in alcune condizioni
Ibanez et al.[92]	13 eutimici 13 controlli sani	Ricerca sperimentale di tipo neuropsicologico	Event-related potential (ERP): dual valence task (DVT), in volti (rabbia + felicità), parole (piacevole + spiacevole) e in combinazione simultanea.	Discriminazione precoce a livello corticale di parole a valenza negative: bias negativo stimoli semantici; ↓ attivazione giro fusiforme
Kim et al.[53]	14 eutimici 14 controlli sani	Ricerca sperimentale in neuroimmagine	fMRI + compiti di cognizione sociale in realtà virtuale con dimensioni cognitive ed emotive, situazioni sociali simulate dal mondo reale.	↑ ritardo in tempi di reazione in condizioni emotive; ↓ attivazione MNS, corteccia frontale inferiore destra, corteccia premotoria, insula
Malhi et al.[43]	20 eutimici 20 controlli sani	Ricerca sperimentale in neuroimmagine	fMRI + Stimoli animati ToM e non-ToM (emozioni random).	Compromissioni: capacità ToM attribuzione intenzione altro. ↓ attivazione giro sopramarginale, angolare e medio temporale.
Mehta et al.[96]	20 maniacali non trattati farmacologica-mente	Ricerca sperimentale di tipo neuropsicologico.	Stimolazione magnetica transcranica con tre condizioni in sequenza casuale: a) immagine statica a riposo di una mano e una serratura; b) video virtuale; c) osservazione del muscolo attivo.	↑ attività neuroni specchio
Olley et al.[90]	15 eutimici 13 controlli sani	Ricerca sperimentale di tipo neuropsicologico	Compiti esecutivi: fluenza verbale, Stroop, ToM Test e una selezione di subtests dal CANTAB	Compromissioni ToM
Willert et al.[95]	24 eutimici 21 parenti sani 81 controlli sani	Ricerca sperimentale in neuroimmagine	fMRI + Compito ToM con cartoni: assumere la prospettiva dell'altro in 3 figure consecutive e giudicare i cambiamenti (meglio, peggio o uguale) negli stati emotivi.	Eutimici vs controlli: ↓ TPJ bilateralmente, ↓ connettività funzionale frontotemporoparietale. Parenti sani vs controlli: attività temporoparieltale intermedia e accoppiamento funzionale con aree prefrontali mediali.

Legenda: DB= disturbo bipolare; ToM= teoria della mente; TPJ= giunzione temporoparietale; ERP= event-related potential; DVT= dual valence task; fMRI= risonanza magnetica funzionale; CANTAB= Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery;↑ = aumentata; ↓ = diminuita.

DB in fase eutimica rispetto ai controlli sani non mostrino sostanziali differenze, contrariamente a quanto riscontrato nel riconoscimento delle emozioni a valenza sociale e nella capacità di mentalizzazione. Tali evidenze portano a supporre che le alterazioni nelle capacità di ToM in pazienti bipolari vadano considerate come compromissioni di tratto oltre che di stato[57,59,72-74] e sembrano persistere anche dopo aver corretto statisticamente il peso delle variabili confondenti costituite da compromissioni neurocognitive e terapia farmacologica[59].

Le ricerche che si sono occupate di alterazioni delle funzioni neuropsicologiche nel DB evidenziano come pazienti bipolari in fase eutimica mostrino compromissioni a carico di funzioni esecutive[69], fluenza e apprendimento verbale, velocità psicomotoria e di elaborazione[71,75,76] e attenzione sostenuta[69,71] o, più in generale, una compromissione cognitiva[77,78], suggerendo l'ipotesi di un loro ruolo, unitamente ad alterazioni delle componenti affettive[78], nella compromissione della ToM[69,71]. Alcuni autori[56,79], confrontando pazienti DB in fase eutimica con controlli sani, hanno evidenziato come il campione clinico ottenga addirittura punteggi inferiori in compiti di ToM di tipo cognitivo piuttosto che emotivo, concludendo come questo indichi un deficit nell'attribuzione cognitiva di stati mentali altrui, il quale potrebbe rappresentare un ulte-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

riore marcatore di tratto del disturbo. Inoltre, i soggetti bipolari in fase eutimica adottano più spesso strategie di sotto-mentalizzazione (ragionamento insufficiente sugli stati mentali risultante in non corretta/ridotta attribuzione di stati mentali o completa mancanza di ToM), che sembrano correlare con il numero di episodi maniacali pregressi, piuttosto che sovra-mentalizzazione (ragionamento sovra-interpretativo riguardo a stati mentali), rispetto ai controlli sani[56]. Purcell, Phillips e Gruber[80], in linea con la crescente ricerca che collega l'impulsività al disturbo, evidenziano come i soggetti con DB in fase eutimica mostrino un tempo di risposta significativamente più breve rispetto ai controlli sani, e al campione con MDD in compiti di ToM, mentre non riscontrano differenze nell'accuratezza fra pazienti con DB e MDD in remissione e controlli sani. Tale maggiore impulsività nella risposta potrebbe costituire un segnale di latente vulnerabilità rispetto a una difficoltà di comprensione degli stati emotivi altrui, già evidenziata in letteratura durante la fase di umore espanso[80]. Inoltre, Van Rheenen e Rossell[81], confrontando pazienti con DB I e II, sia in fase di malattia sia in fase eutimica, con controlli sani, hanno evidenziato come i soggetti bipolari ottengano risultati significativamente peggiori durante compiti di ToM riguardanti le "false credenze", rispetto a quelli relativi alle sequenze sociali, al controllo esecutivo o alla comprensione delle relazioni causali. Gli autori avrebbero inoltre evidenziato una sovrapposizione endofenotipica tra DB e schizofrenia negli studi che analizzavano, per mezzo di compiti analoghi, le abilità di ToM in pazienti schizofrenici. Secondo Donhoe et al.[54], la decodifica dello stato mentale è un'area della cognizione sociale il cui il livello di compromissione sembra essere equiparabile nelle due patologie. Recentemente, Wang et al.[82], esaminando campioni di pazienti con schizofrenia, MDD e DB, hanno evidenziato come, nonostante tutti i gruppi clinici mostrino alterazioni a carico della ToM rispetto ai controlli sani, nei pazienti affetti da schizofrenia e MDD le compromissioni riguarderebbero sia le componenti affettive che quelle cognitive, mentre i pazienti bipolari mostrerebbero dei deficit solo nella sfera cognitiva. Compromissioni a carico della ToM durante la fase eutimica trovano conferma anche in alcune meta-analisi[83-85].

Numerosi autori hanno evidenziato come alcune compromissioni di ToM, riscontrate in pazienti con DB, siano presenti anche nei parenti sani di primo grado[86,87]. Tali alterazioni riguardano soprattutto le abilità verbali di decodifica degli stati mentali altrui e del significato delle storie[86], nonché la capacità di mentalizzazione[88], supportando l'ipotesi che questa possa rappresentare un tratto endofenotipico del DB. La presenza di compromissioni nelle capacità di ToM in parenti sani di primo grado di pazienti bipolari viene confermata anche dai risultati di una recente meta-analisi[89].

Studi con paradigmi neuropsicologici e di neuroimmagine

Olley et al.[90], esaminando la natura delle compromissioni a carico delle funzioni esecutive in pazienti bipolari in fase eutimica, hanno evidenziato come, in un compito di ToM di comprensione di storie lette, il campione clinico avesse una performance significativamente peggiore rispetto ai controlli sani a differenza di quanto accade in compiti con visione di cartoni, nei quali ottiene risultati simili, mostrandosi però significativamente più lento nel tempo di risposta. Difficoltà specifiche nei compiti di ToM a carattere verbale potrebbero indicare un'alterazione delle aree mediali della PFC, in particolare dell'area orbito-mediale sinistra per quanto riguarda il processamento delle emozioni a carattere sociale[15] e della vmPFC per quanto riguarda le compromissioni nella capacità di automonitoraggio[91]. La ridotta velocità di elaborazione potrebbe invece derivare da difficoltà a ingaggiare la PFC da parte delle strutture sottocorticali[90]. Anche Malhi et al.[43] hanno evidenziato come pazienti bipolari in fase eutimica, osservando figure geometriche che si muovevano simulando il comportamento umano oppure in modo casuale, mostrassero compromissioni nella capacità di valutare appropriatamente stimoli di ToM e la loro intenzionalità, rispetto al gruppo di controllo. Questo dato è in relazione con una minor attivazione neurale, in particolare del cingolato anteriore sinistro, del precuneo e del cuneo bilateralmente nei soggetti bipolari, mentre i controlli sani mostrano una maggiore attivazione generalizzata di insula, IFG, corteccia temporale, giro sopramarginale e angolare, regioni cerebrali coinvolte nel ragionamento sugli stati mentali. Sempre confrontando pazienti bipolari in fase eutimica con controlli sani, alcuni autori evidenziano come il campione clinico mostri una precoce attivazione corticale nel discriminare parole a valenza negativa, suggerendo un bias negativo nell'elaborazione di stimoli semantici[92]. Nello specifico è stata evidenziata una ridotta attivazione, rispetto ai sani, del giro fusiforme durante l'analisi del potenziale relativo all'evento (ERP) N170, collegato all'elaborazione dei volti[92]. Poiché risultati di ricerca sull'autismo riportano anomale risposte ERP[93] riguardanti la decodifica di stati mentali (lobo mediale prefrontale) e l'elaborazione facciale (giro fusiforme), suggerendo una relazione fra questa e abilità socio-cognitive nella norma[94], Ibáñez et al.[92], per la prima volta, hanno ipotizzato un'associazione fra tali anomalie e abilità di ToM in soggetti bipolari in fase eutimica. Inoltre, Willert et al.[95] hanno misurato la capacità dei soggetti bipolari in fase eutimica, rispetto a controlli sani e parenti di primo grado, di giudicare se vi fosse una variazione dello stato emotivo dei protagonisti di storie narrate attraverso disegni in sequenza, assumendo la loro prospettiva, riscontrando nei pazienti bipolari eutimici una ridotta attivazione bilaterale della TPJ e una diminuita connettività funzionale rispetto al gruppo di controllo dei sani. Nello stesso studio, i familiari sani di primo grado mostravano un'attività temporoparientale e di accoppiamento funzionale con le aree mediali prefrontali di grado intermedio, un aumentato coinvolgimento del giro mediale temporale destro e un'aumentata connettività fra queste regioni e la mPFC, probabilmente a scopo compensatorio.

Studi sul funzionamento MNS

Mehta et al.[96], in uno studio con stimolazione magnetica transcranica su pazienti bipolari in fase maniacale e liberi da trattamento farmacologico, hanno evidenziato come la gravità dei sintomi maniacali correli in modo specifico con maggiori livelli di attivazione del MNS, non correlati a una maggiore iperattivazione corticale, concludendo come sia possibile che tale "disinibizione" possa contribuire alla gravità della sintomatologia maniacale.

Per quanto riguarda il confronto fra soggetti DB in fase eutimica e controlli sani, Malhi et al.[43] hanno evidenziato co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

me, durante l'osservazione di stimoli di ToM animati al computer, che descrivono stati mentali complessi (finzione, persuasione, sorpresa), il campione clinico mostri una diminuita attivazione nel giro sopramarginale, angolare e medio temporale, regioni funzionalmente connesse con TPJ e STS[97], cruciali per la ToM, nonché una ridotta attivazione nell'insula e nell'IFG bilaterale, regioni implicate nel MNS e coinvolte nell'identificazione delle azioni e intenzioni altrui[40]. In linea con tali evidenze, Kim et al.[53], confrontando pazienti bipolari in fase eutimica e controlli, durante la visione di una situazione sociale virtualmente simulata con avatar, nella quale dovevano essere spiegate le possibili ragioni sottostanti le emozioni espresse, hanno riscontrato un allungamento dei tempi di reazione nel campione clinico, a fronte di eguali livelli di accuratezza nei due gruppi. A livello neurale, i soggetti DB in fase eutimica mostrano una ridotta attivazione del MNS, incluse la corteccia destra inferiore frontale, la corteccia premotoria e l'insula, in particolare durante l'elaborazione di rabbia o felicità. I soggetti sani, in situazioni di stimolazione emotiva ma non in quelle neutre, attivano la corteccia cingolata anteriore destra, la corteccia frontale inferiore e la corteccia insulare. Tali risultati suggeriscono come, anche durante la fase eutimica, i pazienti bipolari mostrino un deficit di attivazione delle regioni cerebrali necessarie per utilizzare i segnali emotivi come strumenti di comprensione dell'altro. Anche Andrews et al.[98] hanno evidenziato come in soggetti bipolari eutimici vi siano una ridotta soppressione dell'onda *mu** e una possibile alterazione nella reattività di risonanza motoria, rispetto ai controlli sani, le quali potrebbero indicare un deficit del sistema deputato alla simulazione interna di un'azione, derivante alla sua osservazione, il quale, a sua volta, potrebbe rappresentare una sottoattivazione del MNS e giocare un ruolo nella patofisiologia del disturbo. Se tale sottoattivazione fosse confermata, questo potrebbe costituire un importante target per nuovi interventi.

LIMITI E PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

Non tutti gli studi hanno previsto un campione di controllo e la numerosità dei soggetti inclusi nei campioni è piuttosto eterogenea. Inoltre, consideriamo di seguito altri elementi che potrebbero giocare un ruolo nell'interpretazione dei risultati.

Fase di malattia

L'interpretazione dei risultati potrebbe essere influenzata dal numero e dalla gravità delle fasi di malattia. In particolare, durante la fase maniacale sono evidenti compromissioni nelle abilità di ToM sia nel confronto con pazienti eutimici che depressi, maggiormente manifesta nella disorganizzazione del discorso, nei disturbi del linguaggio e del pensiero e nei sintomi deliranti associati alla mania[66]. Complessivamente la fase maniacale del DB si associa a più gravi deficit a carico della ToM[60]. Sebbene non siano state evidenziate differenze fra campioni di soggetti eutimici e subsindromici, le compromissioni a carico della ToM appaiono più rilevanti durante le fasi acute di malattia[55,60,67].

Durata e cronicità di malattia

Alcuni studi hanno riportato una possibile relazione fra le performance ottenute in compiti di ToM e durata della patologia[55,57], mentre altri hanno evidenziato come le compromissioni a carico di tali abilità non sembrino relate al numero di episodi o alla cronicità della malattia[71], potenzialmente associata a compromissioni cognitive e metacognitive e, di conseguenza, anche di abilità ToM. Soprattutto la gravità sintomatologica, in particolare quella maniacale, sembra giocare un ruolo nel peggiorare le abilità di ToM[60] ed è associata a un alterato funzionamento del MNS[96]. Esistono tuttavia studi che non hanno evidenziato una relazione fra compromissione di ToM e gravità psicopatologica[57].

Trattamento farmacologico e psicoterapeutico

Alcuni autori hanno evidenziato come né il numero di trattamenti farmacologici né la tipologia di farmaco influenzino l'attivazione neurale durante compiti di ToM[69]. Come sottolineato da Mitchell et al.[77], solo pochi studi hanno indagato a fondo tale variabile, così come la durata del trattamento o gli effetti del dosaggio, anche se l'inclusione nei campioni clinici di soggetti sottoposti a vario di tipo di farmacoterapia è piuttosto eterogenea. In considerazione delle caratteristiche compromissioni del disturbo va inoltre evidenziata la difficoltà ad accedere a campioni di pazienti liberi da trattamento farmacologico. Per quanto riguarda il trattamento psicoterapeutico è evidente che una capacità di ToM significativamente compromessa potrebbe avere delle implicazioni nella gestione clinica del disturbo, sia in fase acuta di malattia che in eutimia[67].

L'eterogeneità dei campioni clinici, per quanto riguarda le variabili sociodemografiche, la gravità, la durata della manifestazione psicopatologica e il trattamento farmacologico possono costituire un punto di forza rispetto a una maggior generalizzazione dei risultati alla popolazione clinica generale nonché a quella a maggior rischio, come ad esempio i parenti sani di primo grado. Ciò risulta rafforzato soprattutto dalla variabile età, controllata escludendo studi caratterizzati da campione clinico in maggioranza composto da soggetti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 65 anni. Tale controllo della variabile, ancorché già preventivamente e intrinsecamente controllata dall'apposita standardizzazione di strumenti di misurazione, risulta motivato dal tentativo di isolare eventuali bias, potenzialmente dovuti a misinterpretazioni diagnostiche, soprattutto per quanto riguarda soggetti in infanzia o prima adolescenza, o a fattori di deterioramento cognitivo sottosoglia, soprattutto per quanto riguarda i soggetti in terza età. Inoltre, l'inclusione di campioni costituiti da parenti sani di primo grado ha permesso di rafforzare la qualità dei risultati riguardanti la fase eutimica, oggetto dell'ipotesi scientifica sottesa al presente lavoro, fornendo

* Onda cerebrale risultante da elettroencefalografia, attiva soprattutto in stato di riposo del sistema motorio e inattiva quando questo è in azione[99], così come durante l'osservazione di un movimento o di un oggetto animato[100,101], motivo per cui la soppressione del ritmo *mu* nella corteccia sensomotoria durante l'osservazione del movimento è utilizzata come parametro di attivazione del sistema specchio[102].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

indirettamente maggiori indicazioni per i futuri sviluppi, soprattutto per quanto riguarda gli interventi di psicoterapia. In particolare, i risultati supportano la possibilità, in prospettiva futura, dell'elaborazione di protocolli clinici volti ad abilitare e riabilitare le capacità di mentalizzazione nonché di interventi di prevenzione dedicati alle popolazioni a rischio, soprattutto per quanto riguarda i soggetti in giovane età.

DISCUSSIONE

Fase eutimica del disturbo e i parenti sani di primo grado: ipotesi di tratto endofenotipico del disturbo

Primo interessante risultato di questa rassegna riguarda la persistenza delle compromissioni a carico della ToM e dell'elaborazione emotiva, già riscontrate in letteratura durante le fasi acute del disturbo, anche in fase eutimica, con inevitabili ripercussioni nell'ambito relazionale dei pazienti oltre che sulla qualità di vita. Nel loro complesso gli studi che hanno esaminato l'elaborazione emotiva evidenziano un'iperattivazione limbica unitamente a un'ipoattivazione corticale, con conseguente ridotto controllo cognitivo durante l'elaborazione di emozioni, in particolare se congrue con l'umore[1,2]. Nello specifico, per quanto riguarda la funzione di ToM nei soggetti con DB, gli studi, sebbene poco numerosi, mostrano una compromissione probabilmente associata a un peggior funzionamento personale[43,68]. Infatti, i lavori che hanno esaminato pazienti bipolari in remissione dalla fase depressiva[68], o anche subsindromici[55], hanno mostrato come vi sia una difficoltà di recupero nelle regioni associate alle competenze sociali e alle abilità di ToM[68]. I risultati degli studi che hanno esaminato soggetti bipolari in fase acuta di malattia e in fase eutimica evidenziano, complessivamente, come le difficoltà di mentalizzazione siano presenti anche in remissione e anche dopo aver controllato le variabili neurocognitive o l'influenza della terapia farmacologica. In particolare, i pazienti in fase eutimica mostrano compromissioni a carico di funzioni esecutive[69], fluenza verbale, velocità psicomotoria[71,75], attenzione sostenuta[69,71] e in compiti verbali[90]. Tali risultati potrebbero indicare un'alterazione dell'area cerebrale mediale, persistente in fase eutimica. Infatti, le difficoltà nei compiti a carattere verbale potrebbero essere riferibili ad alterazioni delle aree mediali della PFC, particolarmente della PFC sinistra orbito-mediale, le deficitarie capacità di automonitoraggio potrebbero essere ascrivibili a un peggiore funzionamento della corteccia prefrontale ventrolaterale (vlPFC)[91], mentre la ridotta velocità di elaborazione potrebbe derivare da un fallimento nell'ingaggiare la PFC da parte delle strutture sottocorticali[90]. Tale modello di funzionamento propone quindi che, in fase eutimica, sottili variazioni nel circuito funzionale fra le strutture sottocorticali (come la testa del caudato e il nucleo dorsomediale del talamo) e il cingolato anteriore (AC) esitino in una riduzione della velocità di elaborazione. Il AC, sottostimolato, fallirebbe quindi nel coinvolgere la mPFC con conseguente riduzione delle capacità di ToM e di automonitoraggio, mentre le connessioni con le regioni più laterali rimarrebbero inalterate, a differenza di quanto si ipotizza accadere durante le fasi di malattia. In questo senso il coinvolgimento della mPFC potrebbe riflettere cambiamenti di tratto, mentre un alterato funzionamento della dlPFC potrebbe suggerire cambiamenti di stato[90]. Inoltre, nella valutazione di stimoli di ToM e loro intenzionalità si evidenzia una minore attivazione neurale dei circuiti del AC sinistro, precuneo e cuneo bilateralmente nei pazienti eutimici, che suggerisce un'abilità di ToM, probabilmente limitata da una ridotta capacità di assumere la prospettiva dell'altro in contesti sociali. Tutto ciò potrebbe avere ripercussioni negative sull'abilità di adottare prospettive cognitive alternative, alterando così la capacità di comprensione emotiva, delle intenzioni altrui e, di conseguenza, il funzionamento interpersonale[43]. Dal momento che tale meccanismo potrebbe contribuire a spiegare il complesso modello psicopatologico[43], tali risultati appaiono particolarmente importanti per la ricerca futura in psicoterapia. Inoltre, la letteratura evidenzia come la velocità di risposta sia significativamente più breve nel campione clinico in fase eutimica, elemento che potrebbe costituire un indicatore di latente vulnerabilità, in linea con la letteratura che collega l'impulsività al disturbo, riguardo la comprensione degli stati emotivi altrui in fase maniacale. Nello specifico, un minor tempo di risposta sembra predire una generale compromissione, sia nell'esecuzione di lavori individuali che di gruppo, suggerendo come inferenze impulsive sugli stati emotivi altrui, in situazioni sociali, possano costituire un importante meccanismo psicopatologico nel DB[80]. Anche l'attivazione bilaterale della TPJ e la connettività risultano diminuite nei pazienti eutimici rispetto ai controlli, mentre i parenti sani mostrano un'attivazione intermedia; tale anomalia potenzialmente costituisce un tratto endofenotipico del disturbo, intermedio per quanto riguarda i parenti sani[95].

Complessivamente, gli studi che hanno preso in esame parenti sani di primo grado, pazienti bipolari in fase eutimica e controlli sani, evidenziano deficit a carico delle capacità di ToM presenti sia nei pazienti eutimici[83-85] sia nel gruppo dei parenti sani[86-88], nei quali tale compromissione risulta a carico delle abilità di trarre inferenze sugli stati mentali altrui da informazioni verbali piuttosto che visive[86] e della più generale capacità di mentalizzazione[88]. Quanto detto costituisce un'ulteriore prova a sostegno del fatto che l'alterata elaborazione neurale in pazienti DB in fase eutimica, così come le compromissioni a carico della ToM, presenti anche nei parenti sani di primo grado, potrebbero costituire un tratto endofenotipico del disturbo[95].

Sistema dei neuroni specchio

Nei soggetti bipolari è evidente una difficoltà nell'attivare i circuiti cerebrali che permettono di utilizzare i segnali emotivi come strumento di comprensione dell'intenzionalità altrui[53] che potrebbe indicare, poiché persistente in fase di eutimia, un deficit a carico del sistema dei neuroni specchio, il quale gioca verosimilmente un ruolo importante nella patofisiologia del disturbo[98]. Ciò è dimostrato da un'evidente sottoattivazione di più regioni funzionalmente connesse con la TPJ e il STS[97], dell'insula e del giro frontale bilaterale[43], della corteccia inferiore frontale destra e della corteccia premotoria[53], così come da una ridotta soppressione dell'onda *mu*[98]. Inaspettatamente, in generale, la risonanza motoria non è significativamente diversa nei pazienti bipolari in fase eutimica rispetto ai controlli sani, anche se il gruppo clinico mostra una ridotta reattività in alcune condizioni, a indicare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

una potenziale compromissione del sistema dei neuroni specchio. È auspicabile un approfondimento rispetto a questo risultato poiché vi sono diverse possibili spiegazioni (tipologia e sensibilità della misurazione, numerosità del campione). Infine, il MNS gioca uno specifico ruolo nella manifestazione sintomatologica tipica del disturbo, poiché sintomi maniacali più gravi risultano associati in maniera specifica a un'iperattivazione del MNS non accompagnata da iperattivazione corticale[96].

PROSPETTIVE E CONCLUSIONI

Emergono, in conclusione, una serie di alterazioni, funzionali e strutturali, che si esprimono in termini di compromissione a carico delle abilità di ToM e del funzionamento del MNS, fondamentali nell'esercizio della capacità metacognitiva, intesa come funzione complessa così come descritta da Semerari[103,104] e nella gestione delle dinamiche interpersonali, verosimilmente alla base dei deficit di cognizione sociale caratteristici del disturbo. Rimane da approfondire lo studio delle relazioni neurobiologiche e comportamentali inerenti la ToM e il MNS anche per poter perfezionare, alla luce di tali conoscenze, eventuali trattamenti di psicoterapia. Poiché è noto come la terapia cognitivo-comportamentale eserciti effetti di normalizzazione sui circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione emotiva[105,106], tale trattamento potrebbe essere riconsiderato anche alla luce degli approfondimenti riguardanti la ToM e il MNS, i quali risulterebbero utili anche in considerazione della relazione fra deficit di mentalizzazione e mancanza di insight di malattia[43]. La possibile conseguente non aderenza al trattamento, prima di tutto farmacologico ma anche psicoterapeutico, costituisce infatti una variabile rilevante nel decorso del disturbo. Inoltre, ai fini psicoterapeutici, risulta importante stabilire se il deficit a carico della ToM sia primario o secondario rispetto al malfunzionamento cognitivo[77], poiché tale chiarimento potrebbe giocare un importante ruolo per meglio gerarchizzare il trattamento. Un ulteriore importante aspetto, soprattutto in ottica preventiva, riguarda la presenza di compromissioni a carico della ToM anche in parenti sani di pazienti bipolari. Infatti, Willert et al.[95] hanno individuato, nei parenti sani di primo grado, non solo anomalie a livello neuronale, ma anche meccanismi, probabilmente di tipo compensatorio, che preservano i soggetti a rischio genetico dallo sviluppare sintomi clinicamente rilevanti, suggerendo l'opportunità di approfondire tali risultati poiché potrebbero costituire fattori non genetici che contribuiscono alla resilienza in soggetti a rischio. Inoltre, visto che alcuni autori hanno osservato come abilità di ToM di alto livello risultino compromesse nei parenti sani di soggetti DB, poiché tali abilità iniziano a svilupparsi verso gli 11-12 anni di età, periodo in cui i circuiti neurali vanno incontro a modificazioni e spesso si manifestano i segni prodromici del DB e della schizofrenia[87], agire precocemente attivando protocolli volti al potenziamento delle abilità di mentalizzazione potrebbe costituire uno strumento di prevenzione da valutare[107].

Infine, dal momento che, anche in considerazione della parziale sovrapposizione fra strutture cerebrali coinvolte nella mentalizzazione e nella memoria autobiografica[108-110], quest'ultima è messa in relazione alle abilità di metacognizione e che, nella clinica, pazienti caratterizzati da memoria autobiografica eccessivamente generalizzata presentano anche difficoltà di mentalizzazione, di ToM e minore insight[111], un lavoro psicoterapeutico volto alla riattivazione della memoria autobiografica potrebbe «riaccendere la capacità di mentalizzazione»[112].

Complessivamente, i dati emersi dall'analisi della letteratura supportano l'ipotesi di un ruolo psicopatologico svolto dalla compromissione delle abilità di ToM nel complesso modello di malattia per il disturbo bipolare, offrendo possibilità di approfondimento anche pensando a possibili utili integrazioni dal punto di vista psicoterapeutico. Tale deficit rappresenta uno degli elementi chiave sottesi alla più generale alterazione nella cognizione sociale presente nel disturbo.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Turchi F, Amodeo G, Favaretto E, et al. Neural basis of social cognition in bipolar disorder. Riv Psichiatr 2016; 51: 177-89.
2. Cusi A, Nazarov A, Holshausen K, et al. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. J Psychiatry Neurosci 2012; 37: 154-69.
3. Couture SM. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. Schizophr Bull 2006; 32: S44-S63.
4. Flavell JH. Cognitive developement: children's knowledge about the mind. Annu Rev Psychol 1999; 50: 21-45.
5. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358: 459-73.
6. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. Neural circuits involved in imitation and perspective-taking. NeuroImage 2006; 31: 429-39.
7. Gallese V. Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. Philos Trans R Soc B Biol Sci 2007; 362: 659-69.
8. Perner J, Wimmer H. "John thinks that Mary thinks that…" attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. J Exp Child Psychol 1985; 39: 437-71.
9. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. J Cogn Neurosci 1998; 10: 640-56.
10. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, et al. Recognition of faux pas by normally developing children and children with asperger syndrome or high-functioning autism. J Autism Dev Disord 1999; 29: 407-18.
11. Channon S, Crawford S. The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. Neuropsychologia 2000; 38: 1006-17.
12. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, et al. Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. Cogn Behav Neurol 2005; 18: 55-67.
13. Stuss DT. The frontal lobes are necessary for "theory of mind". Brain 2001; 124: 279-86.
14. McCabe K, Houser D, Ryan L, et al. A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 11832-5.
15. Blundo C, Del Prete F, Moscariello G. Neuroscienze cliniche del comportamento: basi neurobiologiche e neuropsicologiche, psicopatologia funzionale e neuropsichiatria. Milano: Elsevier, 2011.
16. McKinnon MC, Levine B, Moscovitch M. Domain-general contributions to social reasoning: the perspective from cognitive neuroscience. In: Roberts MJ (ed). Integrating the mind: do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

main general versus domain specific processes in higher cognition. Hove (UK): Psychology Press, 2007.
17. Aichhorn M, Perner J, Kronbichler M, et al. Do visual perspective tasks need theory of mind? NeuroImage 2006; 30: 1059-68.
18. Blanke O, Arzy S. The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. The Neuroscientist 2005; 11: 16-24.
19. Pelphrey KA, Viola RJ, McCarthy G. When strangers pass: processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. Psychol Sci 2004; 15: 598-603.
20. Pelphrey KA, Morris JP, Michelich CR, Allison T, McCarthy G. Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: an fMRI study of eye, mouth and hand movements. Cereb Cortex 2005; 15: 1866-76.
21. Saxe R, Carey S, Kanwisher N. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. Annu Rev Psychol 2004; 55: 87-124.
22. Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, et al. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. Nat Neurosci 2004; 7: 499-500.
23. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. Nat Rev Neurosci 2006; 7: 268-77.
24. Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. NeuroImage 2009; 48: 564-84.
25. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. Eur J Neurosci 2001; 13: 400-4.
26. Decety J, Chaminade T, Grèzes J, et al. A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. NeuroImage 2002; 15: 265-72.
27. Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. Exp Brain Res 1996; 112: 103-11.
28. Grèzes J. Top down effect of strategy on the perception of human biological motion: a PET investigation. Cogn Neuropsychol 1998; 15: 553-82.
29. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. Hum Brain Mapp 2000; 12: 1-19.
30. Iacoboni M. Cortical mechanisms of human imitation. Science 1999; 286: 2526-8.
31. Koski L. Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions. Cereb Cortex 2002; 12: 847-55.
32. Koski L, Iacoboni M, Dubeau MC, et al. Modulation of cortical activity during different imitative behaviors. J Neurophysiol 2003; 89: 460-71.
33. Manthey S, Schubotz RI, von Cramon DY. Premotor cortex in observing erroneous action: an fMRI study. Cogn Brain Res 2003; 15: 296-307.
34. Nishitani N, Hari R. Temporal dynamics of cortical representation for action. Proc Natl Acad Sci 2000; 97: 913-8.
35. Nishitani N, Hari R. Viewing lip forms. Neuron 2002; 36: 1211-20.
36. Perani D, Fazio F, Borghese NA, et al. Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. NeuroImage 2001; 14: 749-58.
37. Grèzes J, Armony JL, Rowe J, et al. Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. Neuroimage 2003; 18: 928-37.
38. Iacoboni M, Koski LM, Brass M, et al. Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 13995-9.
39. Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M, et al. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. Exp Brain Res 1996; 111: 246-52.
40. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci 2004; 27: 169-92.
41. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. Neurosci Biobehav Rev 2012; 36: 341-9.
42. Pineda JA. Sensorimotor cortex as a critical component of an 'extended' mirror neuron system: does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? Behav Brain Funct 2008; 4: 47.
43. Malhi GS, Lagopoulos J, Das P, et al. A functional MRI study of theory of mind in euthymic bipolar disorder patients. Bipolar Disord 2008; 10: 943-56.
44. Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST. Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. Neuroimage 2004; 21: 601-7.
45. Jabbi M, Swart M, Keysers C. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. Neuroimage 2007; 34: 1744-53.
46. Singer T. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science 2004; 303: 1157-62.
47. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. Brain 2009; 132: 617-27.
48. Olsson A, Ochsner KN. The role of social cognition in emotion. Trends Cogn Sci 2008; 12: 65-71.
49. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 5497-502.
50. Dolcos F. Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. J Neurosci 2006; 26: 2072-9.
51. Jonides J, Smith EE, Marshuetz C, et al. Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 8410-3.
52. Mason RA, Just MA. Lexical ambiguity in sentence comprehension. Brain Res 2007; 1146: 115-27.
53. Kim E, Jung YC, Ku J, et al. Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33: 1409-16.
54. Donohoe G, Duignan A, Hargreaves A, et al. Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. Bipolar Disord 2012; 14: 743-8.
55. McKinnon MC, Cusi AM, MacQueen GM. Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: moderating effect of cognitive load. Psychiatry Res 2010; 177: 261-2.
56. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. J Affect Disord 2010; 123: 264-9.
57. Wolf F, Brüne M, Assion HJ. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2010; 12: 657-66.
58. Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Iglesias P, et al. Social cognition and global functioning in bipolar disorder. J Nerv Ment Dis 2012; 200: 135-41.
59. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, et al. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. Psychiatry Res 2011; 189: 379-84.
60. Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of theory of mind (ToM) impairment in bipolar disorder. Psychol Med 2016; 46: 253-64.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

61. 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.
62. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, et al. 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.
63. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, et al. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. Bipolar Disord 2000; 2: 237-48.
64. Bell M, Tsang HWH, Greig TC, et al. Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. Schizophr Bull 2008; 35: 738-47.
65. Terrien S, Stefaniak N, Blondel M, et al. Theory of mind and hypomanic traits in general population. Psychiatry Res 2014; 215: 694-9.
66. Hawken ER, Harkness KL, Lazowski LK, et al. The manic phase of bipolar disorder significantly impairs theory of mind decoding. Psychiatry Res 2016; 239: 275-80.
67. Kerr N. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. J Affect Disord 2003; 73: 253-9.
68. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. J Affect Disord 2004; 82: 403-9.
69. Lahera G, Montes JM, Benito A, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to aprevious history of psychotic symptoms? Psychiatry Res 2008; 161: 309-17.
70. Cusi AM, MacQueen GM, McKinnon MC. Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. Psychiatry Res 2012; 200: 258-64.
71. Bora E, Vahip S, Gonul AS, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2005; 112: 110-6.
72. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? Acta Psychiatr Scand 2009; 120: 253-64.
73. Simon M, Varga E, Hajnal A, et al. Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder. Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. Psychiatr Hung 2011; 26: 178-87.
74. Espinós U, Fernández-Abascal EG, Ovejero M. What your eyes tell me: theory of mind in bipolar disorder. Psychiatry Res 2018; 262: 536-41.
75. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. Front Hum Neurosci 2013; 7: 661.
76. Ospina LH, Nitzburg GC, Shanahan M, et al. Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. J Affect Disord 2018; 235: 7-14.
77. Mitchell RLC, Young AH. Theory of mind in bipolar disorder, with comparison to the impairments observed in schizophrenia. Front Psychiatry 2016; 6: 188.
78. Mercer L, Becerra R. A unique emotional processing profile of euthymic bipolar disorder? A critical review. J Affect Disord 2013; 146: 295-09.
79. Ioannidi N, Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, et al. Empathy and theory of mind in euthymic bipolar disorder. Eur Psychiatry 2013; 28: (Suppl 1): 1.
80. Purcell AL, Phillips M, Gruber J. In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? J Affect Disord 2013; 151: 1113-9.
81. Van Rheenen TE, Rossell SL. Picture sequencing task performance indicates theory of mind deficit in bipolar disorder. J Affect Disord 2013; 151: 1132-4.
82. Wang Y, Wang Y, Zou Y, et al. Theory of mind impairment and its clinical correlates in patients with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. Schizophr Res 2018; 197: 349-56.
83. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. Acta Psychiatr Scand 2011; 125: 266-80.
84. Samamé C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: a state-of-the-art overview. Psychiatry Res 2013; 210: 1275-86.
85. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. J Affect Disord 2015; 173: 146-53.
86. Reynolds MT, Van Rheenen TE, Rossell SL. Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. Psychiatry Res 2014; 219: 400-2.
87. Yücel MO, Devrimci HÖ, Sakarya A, et al. The relationship of verbal working memory and theory of mind in first degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Turk Psikiyatri Derg 2016; 27: 8-14.
88. Santos JM, Pousa E, Soto E, et al. Theory of mind in euthymic bipolar patients and first-degree relatives. J Nerv Ment Dis 2017; 205: 207-12.
89. Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 293-300.
90. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, et al. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. Bipolar Disord 2005; 7: 43-52.
91. Audenaert K, Lahorte P, Brans B, et al. The classical Stroop interference task as a prefrontal activation probe: a validation study using 99Tcm-ECD brain SPECT. Nucl Med Commun 2001; 22: 135-43.
92. Ibáñez A, Urquina H, Petroni A, et al. Neural processing of emotional facial and semantic expressions in euthymic bipolar disorder (BD) and its association with theory of mind (ToM). PLoS One 2012; 7: e46877.
93. Wong TK, Fung PC, Chua SE, McAlonan GM. Abnormal spatiotemporal processing of emotional facial expressions in childhood autism: dipole source analysis of event-related potentials. Eur J Neurosci 2008; 28: 407-16.
94. Amoruso L, Couto B, Ibáñez A. Beyond extrastriate body area (EBA) and fusiform body area (FBA): context integration in the meaning of actions. Front Hum Neurosci 2011; 5: 124.
95. Willert A, Mohnke S, Erk S, et al. Alterations in neural theory of mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. Bipolar Disord 2015; 17: 880-91.
96. Mehta UM, Basavaraju R, Thirthalli J. Mirror neuron activity and symptom severity in drug-naïve mania – a transcranial magnetic stimulation study. Brain Stimulat 2014; 7: 757-9.
97. Perner J, Aichhorn M. Theory of mind, language and the temporoparietal junction mystery. Trends Cogn Sci 2008; 12: 123-6.
98. Andrews SC, Enticott PG, Hoy KE, et al. Reduced mu suppression and altered motor resonance in euthymic bipolar disorder: evidence for a dysfunctional mirror system? Soc Neurosci 2015; 11: 60-71.
99. Rizzolatti G, Sinigaglia C. So quel che fai: il cervello che agisce e i neuroni specchio. Milano: Cortina, 2006.
100. Altschuler E, Vankov A, Wang V, et al. Person see, person do: human cortical electrophysiological correlates of monkey see mon-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.116.28.22 Mon, 29 Apr 2024, 02:59:46

key do cells? Poster session presented at the 27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. New Orleans, LA 1997.
101. Cochin S, Barthelemy C, Lejeune B, et al. Perception of motion and qEEG activity in human adults. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 107: 287-95.
102. Pineda JA. The functional significance of mu rhythms: translating "seeing" and "hearing" into "doing". Brain Res Rev 2005; 50: 57-68.
103. Semerari A, Perris C. Psicoterapia cognitiva del paziente grave: metacognizione e relazione terapeutica. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1999.
104. Semerari A. Storie, teorie e tecniche della psicoterapia cognitiva. Roma-Bari: Giuseppe Laterza & figli, 2000.
105. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. Biol Psychiatry 2008; 64: 505-12.
106. Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J, Fu CH. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. Neuroreport 2009; 20: 637-41.
107. Mazza M, Pollice R, Pacitti F, et al. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. Riv Psichiatr 2012; 47: 327-36.
108. Rabin JS, Gilboa A, Stuss DT, et al. Common and unique neural correlates of autobiographical memory and theory of mind. J Cogn Neurosci 2010; 22: 1095-111.
109. Mar RA. The neural bases of social cognition and story comprehension. Annu Rev Psychol 2011; 62: 103-34.
110. Rabin JS, Rosenbaum RS. Familiarity modulates the functional relationship between theory of mind and autobiographical memory. Neuroimage 2012; 62: 520-9.
111. Palmieri R, Dimaggio G, Gasparre A. Overgeneralized autobiographical memories and metacognitive dysfunctions. Paper presentato al XVI Congresso of the Società Italiana di Terapia Comportamentale e Cognitiva. Roma, 2012.
112. Dimaggio G, Montano A, Popolo R, Salvatore G. Terapia metacognitiva interpersonale dei disturbi di personalità. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2013.