

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Raffaele De Caro

CLINICA PSICHIATRICA

Direttore: Prof.ssa Angela Favaro

Tesi di laurea

**TRATTI TEMPERAMENTALI E COGNIZIONE SOCIALE:
UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA
CEREBRALE**

RELATORE:

Ch.mo Prof. Fabio Sambataro

CORRELATORE:

Dott. David Antonio Grimaldi

LAUREANDO:

Alberto Conte

Anno accademico 2021/2022

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUZIONE	2
2.1. TEMPERAMENTO	2
2.1.1. <i>Temperamento e personalità</i>	3
2.1.2. <i>TEMPS</i>	4
2.1.3. <i>Trattamento BD IV</i>	19
2.2. TEORIA DELLA MENTE	21
2.2.1. <i>Induzione theory-based e induzione immediata</i>	22
2.2.2. <i>Task ToM</i>	23
2.2.3. <i>Dai tasks all'attivazione</i>	29
2.2.4. <i>Temperamento e ToM</i>	30
2.2.5. <i>Basi neurali della teoria della mente</i>	31
2.3. fMRI.....	35
2.3.1. <i>BOLD</i>	35
2.3.2. <i>Piano di acquisizione</i>	39
2.3.3. <i>fMRI con Task</i>	40
2.3.4. <i>Strategie di analisi dell'immagine</i>	41
3. SCOPO DELLO STUDIO	42
4. MATERIALI E METODI	43
4.1. PARTECIPANTI.....	43
4.2. STRUMENTI DI VALUTAZIONE	44
4.2.1. <i>TEMPS-M</i>	44
4.2.2. <i>Animazione di Frith-Happè</i>	45
4.3. fMRI.....	45
4.3.1. <i>Analisi dati fMRI</i>	46
4.3.2. <i>Analisi di primo livello</i>	54
4.3.3. <i>Analisi di secondo livello</i>	58
5. RISULTATI.....	60

5.1.	TEMPS	60
5.2.	STUDIO NEUROIMAGING CON FMRI.....	62
5.3.	CORRELAZIONE TEMPS-M ED FMRI.....	64
5.3.1.	<i>Cluster correction</i>	64
5.4.	CORRELAZIONE FMRI E GRADO IPERTIMIA	67
6.	DISCUSSIONE	68
6.1.	TALAMO.....	68
6.1.1.	<i>Anatomia del talamo</i>	69
6.1.2.	<i>Nuclei talamici</i>	69
6.1.3.	<i>Talamo e funzioni cognitive</i>	71
6.2.	TALAMO E PATOLOGIE PSICHIATRICHE	72
6.3.	PULVINAR ED TRATTI TEMPERAMENTALI.....	74
6.3.1.	<i>Sistema Visivo</i>	74
6.3.2.	<i>Sistema Uditivo</i>	74
6.3.3.	<i>Risposte motorie</i>	75
6.3.4.	<i>Connessioni con l'amigdala</i>	75
7.	CONCLUSIONI	76
8.	LIMITI	77
9.	BIBLIOGRAFIA	78

1. ABSTRACT

Negli ultimi decenni il temperamento ha acquisito via via maggiore considerazione nello spettro dei disturbi affettivi. Degni di nota sono in particolare il temperamento ciclotimico ed ipertimico, considerati fattori di rischio per tali disturbi.

Lo studio mira ad individuare differenze neurofisiologiche tra individui con caratteri temperamentali diversi. Il focus che abbiamo scelto per questa ricerca è la teoria della mente (ToM), poiché ha dimostrato precedentemente, di essere influenzata sia nei disturbi affettivi, che nei domini temperamentali (temperamenti diversi influenzeranno diversamente lo sviluppo della ToM).

A tale scopo è stato scelto un task ToM per la raccolta di scansioni fMRI. Nello specifico sono state scelte le animazioni di Happè e Frith, che, sfruttando il principio teorizzato da Heider e Simmel, evocano nell'osservatore stati interni complessi legati alla cognizione sociale.

Nella seconda parte dello studio abbiamo eseguito un test a questionario di autovalutazione chiamato TEMPS-M, in modo da poter riconoscere nei diversi soggetti i diversi livelli dei domini temperamentali. La TEMPS-M è la versione tradotta e riadattata in italiano da Sampogna (2019), del questionario abbreviato TEMPS-A. Entrambi fanno riferimento alla divisione dei domini temperamentali categorizzati da Hagop Akiskal: ipertimico, ciclotimico, depressivo, irritabile ed ansioso.

Infine, abbiamo valutato la correlazione di determinati tratti temperamentali con l'attivazione neurale evidenziata durante la raccolta di scansione fMRI con task di cognizione sociale.

Attraverso cluster correction (con cluster threshold impostato a $p < 0,005$) siamo stati in grado di evidenziare una correlazione positiva tra l'attivazione del talamo e la sottoscala ipertimica.

L'area significativa rilevata ha un'estensione di 149 voxel.

Questo studio, coerentemente con le evidenze degli ultimi decenni, sottolinea la relazione tra il grado temperamentale ipertimico ed il talamo, un'area densamente interconnessa con tutto l'encefalo veicolante funzioni di tipo cognitivo, affettivo, percettivo, mnemonico, esecutivo e di altro tipo.

2.Introduzione

2.1. Temperamento

La parola “temperamento” deriva dal latino “temperare”, che significa "mescolare" (mentre la parola originale greca per lo stesso concetto è “crasis” o “idiosincrasia”, che significano rispettivamente "miscela" e "miscela unica").

Il concetto di temperamento risale all'antichità, con la teoria degli umori, la quale enuncia che gli umori corporei e la loro miscela determinano lo stato di salute dell'individuo. Lo stato di salute è il risultato quindi di un equilibrio tra gli umori, mentre il disagio e il dolore derivano da una carenza o un eccesso di questi.

Questa teoria del temperamento è una forma a sua volta contenuta nella teoria dei quattro elementi (terra, acqua, aria, fuoco) e delle quattro qualità (secco, umido, freddo, caldo) come proposto per primo da *Empedocle* (V secolo a.C.).¹

Quattro tipi di temperamento sono stati descritti secondo la predominanza di un dato umore:

- collerico (bile gialla dal fegato; ciclotimico),
- sanguigno (sangue dal cuore; ipertimico),
- malinconico (bile nera dai reni; depressivo)
- flemmatico (catarro dai polmoni; soddisfatto di sé).

La teoria fu ulteriormente elaborata da Eristrato, Asclepiade (I secolo a.C.) e infine da Galeno (II secolo d.C.) nel suo trattato *Peri crasaion* (*De temperamentis*). Questo approccio fu lo standard fino al XVI secolo, e in India e nel mondo musulmano, costituì la base della medicina Yunani, o Unani (da Yunan, che significa greco-ionio nelle lingue orientali).

Sebbene il concetto di temperamento legato a disturbi affettivi sia stato discusso nei secoli successivi da diversi studiosi (tra i quali Robert Burton, André de Laurens e Alexander Haindorf) Emil Kraepelin descrisse le quattro disposizioni affettive di base (depressiva, maniacale, ciclotimica e irritabile) basando la sua ipotesi sul temperamento dalle classiche opere di *Galeno* (II secolo).

Kraepelin considerò tali temperamenti affettivi di base come le forme subcliniche (o forme *frustre*) della malattia maniaco-depressiva, oggi descritte come disturbi affettivi (unipolare, bipolare o schizoaffettivo), riscontrabili non solo nei pazienti, ma anche tra i loro parenti.

Sia Kraepelin che il suo collega Ernst Kretschmer ritenevano che i temperamenti affettivi potessero predisporre alla psicosi o a disturbi dell'umore, ma Kretschmer sottolineava che la presenza di un temperamento dominante doveva essere considerata una variazione di un'affettività normale e non la necessaria condizione precedente la malattia. Per lo psichiatra i temperamenti di base separerebbero due grandi gruppi costituzionali, i ciclotimici e gli schizotimici.

Sulla base di tali idee (dalle più antiche teorie umorali alle relativamente più recenti opere di Kraepelin e Kretschmer), e basandosi sui risultati di una vasta osservazione clinica e della ricerca sul campo, Hagop Akiskal et al. hanno studiato approfonditamente lo sviluppo del moderno concetto dei temperamenti affettivi.

La definizione di temperamento secondo Akiskal unisce idee antiche con le osservazioni scientifiche più moderne, per coprire l'intera gamma dei disturbi affettivi a partire da tipi di reattività emozionale sane, fino allo sviluppo di malattie affettive importanti. Il suo modello prevede i quattro tipi temperamentali classici con l'integrazione di un quinto, quello ansioso.²

2.1.1. Temperamento e personalità

Per *temperamento* si intende l'insieme delle tendenze innate, dell'individuo a reagire agli stimoli ambientali con determinate modalità anziché altre. Queste modalità secondo Kernberg sarebbero *l'intensità*, la *frequenza* e la *soglia* delle risposte affettive. Ciò significherebbe che per ogni individuo vi sono delle soglie tipiche di attivazione delle emozioni positive e dei sentimenti di piacere, come pure di quelle dolorose e delle risposte aggressive conseguenti a queste.

Il bilanciamento di questi fattori potrebbe essere proprio di ciascun individuo, dipenderebbe perciò direttamente da meccanismi intrinsecamente biologici.

Mentre la *personalità* si riferisce a obiettivi, motivazioni, identità, visioni di sé, stili difensivi, stili di coping e storie di vita, i tratti della personalità di base (ad es. Estroversione o nevroticismo) sono essenzialmente parti del temperamento.

Dagli studi condotti da Tellegen,³ Cattell⁴, Cloninger⁵, Akiskal⁶ si può effettivamente riconoscere diversi livelli di una struttura gerarchica in cui il temperamento si pone ai livelli superiori, mentre la personalità e il carattere a quelli inferiori.

Diversi esempi possono gettare luce su questa organizzazione gerarchica della personalità. È stato riferito che i tratti ciclotimici si associano a disturbi del sonno-ansia, sensibilità alla separazione, disturbi alimentari nelle femmine e comportamento antisociale-aggressivo nei maschi.⁷

Cambiando punto di vista, si può anche riconoscere come professioni diverse potrebbero attrarre profili caratteriali e di personalità distinti. Pertanto, le caratteristiche distimiche e ossessive sono marcatamente presenti nei medici e negli avvocati, i tratti ciclotimici negli artisti e negli architetti e il temperamento ipertimico nei giornalisti, negli industriali (che si sono fatti da sé) e nei manager.

I temperamenti ciclotimici e ipertimici sembrano essere moderati da tratti ossessivi. In questo quadro, l'immaginazione creativa artistica sembra essere "liberata" da livelli più bassi di tratti ossessivo-compulsivi, mentre i livelli relativamente alti di questi tratti tra gli architetti sembrano contribuire all'esecuzione e al completamento del loro lavoro.⁶

2.1.2. TEMPS

La "Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego" (TEMPS) è una scala largamente validata come metodo di valutazione delle espressioni dei tratti subaffettivi per come erano stati descritti già dagli antichi greci e, più recentemente, da Kraepelin agli inizi del '900, e da Akiskal a partire dal 1998.^{8,9}

Domini

La TEMPS include 5 domini, che servono come criteri per stabilire se il temperamento dell'intervistato sia di tipo ipertimico, depressivo, ciclotimico, ansioso, irritabile.

- Temperamento *ipertimico*: è generalmente caratterizzato da tratti esuberanti, energici, con elevata autostima, stabili per tutta la vita. Questo modello comportamentale è stato descritto da diversi autori, tra cui Poeschl e von Zerssen, i quali hanno ipotizzato che i soggetti con tratti ipertimici sono attivi e instancabili, espansivi ed estroversi, aggressivi verbalmente, tendenti al rischio, generosi e spendaccioni. Akiskal e collaboratori hanno sviluppato una definizione operativa di questo temperamento e descritto gli individui così caratterizzati come abitualmente allegri e fin troppo ottimisti, caldi ed estroversi, con alti livelli di energia, eccessivamente coinvolti in diverse attività, disinibiti, alla ricerca di sensazioni e con tendenza alla promiscuità (anche sessuale) e bisognosi di poco sonno.

TABLE 4. Criteria for Hyperthymic Temperament*¹²
1. Early undetermined onset (<21)
2. Intermittent "subsyndromal" hypomanic traits with rare euthymia
3. Habitual short sleeper (<6 hours)
4. Excessive use of denial
5. Hypomanic personality traits
a. irritable, cheerful, excessively optimistic or exuberant
b. naive, overconfident, self-assured, boastful, bombastic or megalomaniac
c. vigorous, full of plans, improvident, prodigal, impulsive
d. talkative
e. warm, people-seeking, extraverted
f. over-involved, meddlesome
g. uninhibited, stimulus-seeking, with promiscuity
<small>Dorey J-M, Beauchet O, Antérion CT, Rouch I, Kralok-Salmon P, Gaucher J-F, Gonthier R, Akiskal HS. <i>CNS Spectr</i>. Vol 13, No 9. 2008.</small>

Tabella 1: Criteri di riconoscimento clinico di pazienti ipertimici secondo Akiskal et al. (2008)

- Temperamento *depressivo*: la descrizione classica del temperamento depressivo o distimico si riferisce a persone che non sono di solito in grado di vedere con leggerezza le situazioni della vita, tendono all'abnegazione, presentano bassi livelli di energia e sono critici, pessimisti e introversi; non amanti dei cambiamenti, sono poco disposti a incontrare persone nuove o esplorare nuove situazioni.

Il tipo di temperamento depressivo è associato ad uno stato d'animo spesso dominato da sconforto, grigiore o infelicità, con un concetto di sé che comprende convinzioni di inutilità e bassa autostima. La persona è meditabonda, tendente a preoccuparsi e incline a sentirsi in colpa e a provare rimorso.

- Temperamento *ciclotimico*: il tratto fondamentale del temperamento ciclotimico è che si tratta di un modello oscillante tra umore elevato o irritabile e stati d'animo, tratti cognitivi e comportamentali subclinici orientati verso la depressione. Emil Kraepelin ha descritto questo temperamento come l'alternanza dei precedenti due temperamenti sopra descritti (ipertimico e distimico). Il temperamento ciclotimico è stato più recentemente descritto da Akiskal e collaboratori con un ridotto bisogno di sonno alternato a ipersonnia, autostima instabile da eccessiva ad assente fiducia in sé stesso, con periodi caratterizzati da un vivido pensiero creativo alternati a confusione mentale e apatia.

L'individuo mostra una produttività marcatamente instabile sia nella quantità che nella qualità, e spesso associata con orari di lavoro inusuali; ha relazioni con persone disinibite che possono portare a ipersessualità alternata a introversione o assorbimento in se stesso; si lascia eccessivamente coinvolgere da attività piacevoli, senza preoccuparsi per le possibili conseguenze dolorose, passando a periodi con scarse attività piacevoli e segnati da sensi di colpa per attività passate; passa da eccessivo ottimismo o esagerazione di traguardi raggiunti a un atteggiamento pessimistico verso il futuro; da eccessiva loquacità con giochi di parole, risate e scherzi alla tendenza alla commozione e al pianto. Inoltre, cambia frequentemente tipo di lavoro, studi, interessi o progetti per il futuro; si impegna in occasionali operazioni finanziarie rischiose, cambia spesso residenza, ha tendenza alla

promiscuità, con ripetuti fallimenti relazionali o coniugali; può utilizzare alcol o droghe per controllare stati d'animo o per aumentare l'eccitazione.

- Temperamento *irritabile*: La classica definizione del temperamento irritabile di Kraepelin riguarda la combinazione abituale e contemporanea dei temperamenti ipertimici e depressivi. Questo temperamento è caratterizzato da umore depresso, con periodi di irritabilità ad alto coinvolgimento emotivo nell'ambito di diverse attività, dunque difficili da tollerare; da impulsività con tensione interiore, irrequietezza disforica, insoddisfazione, infelicità, amara disposizione d'animo. Il tipo irritabile è spesso ipercritico, tende a lamentarsi degli altri e a rimuginare; è abitualmente lunatico, invadente e incapace di capire il momento giusto per intervenire nelle situazioni.
- Temperamento *ansioso*: il temperamento ansioso non figurava nell'antica teoria umorale e neanche in quella della scuola tedesca di psichiatria degli inizi del secolo scorso. Questo quinto temperamento è stato recentemente aggiunto integrandolo agli originali quattro per iniziativa di Hagop Akiskal e potrebbe rappresentare una predisposizione per il disturbo d'ansia generalizzato (GAD). Lo studioso lo individua dalla presenza continua di comportamenti di evitamento dei pericoli, da dipendenza, timidezza, incapacità a rilassarsi, insicurezza, ipervigilanza, tensione e disturbi gastrointestinali e incontrollabile preoccupazione per problemi di poco conto.²

Questi specifici tipi di temperamento affettivo sono manifestazioni subsindromiche (trait related) e sono anche comunemente condizioni precoci di disturbi dell'umore minori e maggiori.

Per quanto riguarda il temperamento ipertimico, Akiskal e Pinto hanno concettualizzato il disturbo bipolare IV come uno dello spettro bipolare (soft bipolar spectrum), che è stato osservato in individui con temperamenti ipertimici stabili e di lunga data, in cui si intromette un episodio depressivo maggiore.¹⁰

Familiarità

Sono stati effettuati molti studi sulla familiarità delle patologie legate alla sfera del temperamento.

È stato riportato che i pazienti depressi unipolari e bipolari con temperamento ipertimico hanno alti tassi di storia familiare bipolare.

In confronto, i pazienti con temperamento depressivo hanno un carico familiare più elevato per i disturbi dell'umore in generale.

I pazienti ciclotimici hanno anche un tasso più alto di storia familiare bipolare.

I gemelli monozigoti che sono discordanti per disturbi affettivi conclamati spesso manifestano caratteristiche temperamentali che suggeriscono fortemente la presenza di una componente genetica.

Per quanto riguarda il temperamento ciclotimico è più frequentemente presente nei parenti di primo grado di pazienti con BD-I, seguito in frequenza da persone con storie familiari di disturbi dell'umore.

Poiché i geni legati alle manifestazioni dei disturbi dell'umore sembrano essere diffusi nella popolazione generale, deve esserci una sorta di presunto ruolo evolutivo se non per geni specifici, almeno per i temperamenti affettivi.

I disturbi dell'umore possono essere visti come estremi in un modello di *ereditarietà oligogenica*, mentre i tratti costitutivi nei loro fenotipi temperamentali potrebbero potenzialmente conferire vantaggi adattivi agli individui e ai loro gruppi sociali.

Pertanto, i tratti depressivi potrebbero asservire la sensibilità ai coetanei sofferenti; l'ansia potrebbe favorire la sopravvivenza; la ciclotimia potrebbe favorire la ricerca di opportunità romantiche, portando così al successo riproduttivo (forse attraverso il talento creativo nella musica, nella poesia, nella pittura, nella cucina o persino nel fashion design); e i tratti ipertimici potrebbero conferire vantaggi distinti in materia di territorialità, leadership, esplorazione e accoppiamento.¹¹

Questionario

La TEMPS-A è strutturata come un questionario di autovalutazione, sviluppato sulla base della TEMPS-I (da cui I sta per Interview) rilasciata alla fine degli anni '90. Da qui è stato successivamente esteso ad un numero di 84 ed in seguito a 110 domande, nel 2005 (110 per gli uomini e 109 per le donne).

Più recentemente, sono state sviluppate versioni più concise della TEMPS per migliorare la compliance degli intervistati, catturandone i costrutti sottostanti ai cinque fattori.

La TEMPS identifica il temperamento dominante di un singolo soggetto, che può avere diversi pattern di frequenza in base alla popolazione che si va ad analizzare (ad esempio vi è il 10% di ciclotimici in una popolazione di pazienti con BP-II, in confronto all'1% della popolazione generale)¹².

La TEMPS-A è stata riconosciuta avere una valenza sia nella popolazione di individui sani, che di individui con una diagnosi psichiatrica, indipendentemente da diversità di lingua ed ambiente, mantenendo valori psicometrici accettabili¹³

Studi precedenti

Questi valori di accettabilità psicometrica sono stati studiati inizialmente in 6 lingue e culture diverse: Inglese Americano (Memphis e San Diego), Italiano (Pisa), Francese (Parigi), Tedesco, oltre che a Turco e Giapponese.

La struttura fattoriale del test risulta essere consistente in tutte le diverse lingue. Inizialmente vennero considerati solo 4 forme di temperamento (depressivo, ciclotimico, irritabile ed ipertimico).

Al presentarsi di uno stato ansioso generalizzato c'è sempre stata una parziale sovrapposizione tra "preoccupazione" e "stato depressivo", cosicché "l'ansia somatica" venne considerata come fattore distinto nella scala. A parte quanto appena detto, gli altri 3 fattori rimasero consistenti nei loro risultati.

Il temperamento ipertimico inoltre ha dimostrato avere un grado di variabilità tra culture diverse maggiore rispetto agli altri, in particolar modo considerando l'ipertimia nella cultura giapponese. Uno dei risultati più provocatori, fu quello che in Italia il temperamento ipertimico non potesse essere inizialmente standardizzato, poiché tutti i soggetti che corrispondevano ai criteri di studio si trovarono tra la prima e la seconda deviazione standard positiva.

Complessivamente, però, le similitudini tra le diverse popolazioni studiate erano maggiori di eventuali differenze riscontrate.

Validazioni esterne sono state registrate con altre scale, tra cui il TCI di Cloninger, il Costa e McCrae NEO-PI, ed il MPT di von Zerssen.⁹

Il costrutto teorico della TEMPS si riferisce ad un substrato di personalità biologica dell'individuo, costitutivo, geneticamente determinato, che riflette un tratto endofenotipico che rimane stabile durante l'arco della vita.

Sebbene privo di qualsiasi valore predittivo psicopatologico intrinseco, il temperamento affettivo predominante occupa un posto nel modello multifattoriale dei disturbi dell'umore, mappando, sull'estremo subclinico del continuum, patologie come il disturbo bipolare di tipo I (BD-I), tipo-II (BD-II), e disturbo depressivo maggiore (MDD) al polo opposto.

Dopo di questi sono inclusi anche altri disturbi dell'umore non ancora ufficialmente accettati (BD-III, IV) o, eventualmente, il nucleo affettivo di entità diagnostiche distinte, come il disturbo borderline di personalità (BDP) o, anche, il disturbo da deficit di attenzione/ipertattività (ADHD).

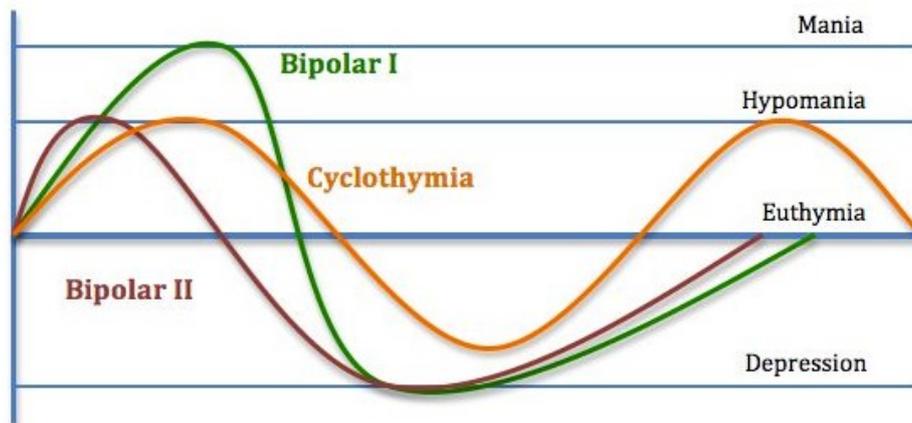


Figura 1: Differenze nell'intensità delle alterazioni timiche nei vari tipi di disturbo bipolare

Da questa prospettiva, diverse combinazioni di domini temperamentali affettivi sono risultati essere indicatori di vulnerabilità a diversi disturbi, in particolare il temperamento ciclotimico per BD-II o il temperamento ipertimico per la mania euforica BD-I, e potrebbero aiutare la diagnosi differenziale tra i disturbi dell'umore.

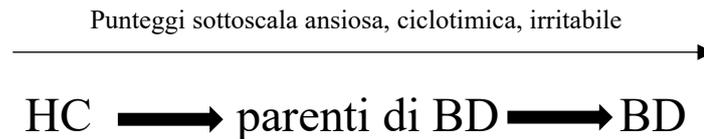
Il temperamento affettivo misurato da TEMPS ha un modello continuo crescente di gravità dalla popolazione normale, attraverso MDD a BD per quanto riguarda il temperamento ciclotimico e irritabile, da MDD a BD a HC per quanto riguarda il temperamento ipertimico, e dalla popolazione normale attraverso BD parenti a BD per quanto riguarda i domini ciclotimico, irritabile e ansioso.¹⁴

Punteggi sottoscala ciclotimica ed Irritabile



Punteggi sottoscala ipertimica





Per quanto riguarda le tabelle dei punteggi della TEMPS si possono riscontrare differenze utili alla pratica clinica.

Nei pazienti con BD-II, il punteggio totale di TEMPS, ed il punteggio delle sottoscale ciclotimica, depressiva e irritabile sono superiori a quelli degli HC, mentre il punteggio totale TEMPS-A, il punteggio delle sottoscale ciclotimiche e ipertimiche sono superiori a quelli dei pazienti con MDD.

Non ci sono sostanziali differenze nei punteggi di TEMPS tra i pazienti con BD-I e i pazienti con BD-II.

TEMPS-A

In molti studi che andavano ad indagare il temperamento con la versione integrale di TEMPS-A hanno riscontrato una difficoltà in quanto fosse faticosa da completare per i pazienti con sintomi depressivi e maniacali gravi, poiché sono necessari molto tempo e molto impegno.

Pertanto, Akiskal et al. hanno stabilito e convalidato una versione breve di TEMPS-A di 39 elementi, che richiede meno tempo e sforzi, valutando sia i pazienti con disturbi dell'umore che i controlli sani utilizzando questa versione breve.

Mendlowicz et al. hanno scoperto che il punteggio del temperamento ciclotimico nella versione breve di TEMPS-A era sostanzialmente più alto nei pazienti con BD rispetto a quelli con MDD.

Questa scoperta ha suggerito che la versione breve potrebbe essere uno strumento utile per la differenziazione tra pazienti con MDD e BD, sebbene non abbiano considerato gli effetti delle condizioni mentali attuali dei pazienti.¹⁵

TEMPS-M

Sulla base di TEMPS-A, Erfurth et al. (2005) hanno sviluppato TEMPS-M, una versione più corta di 35 elementi, la cui principale modifica rispetto alla versione originale è il punteggio degli elementi. Infatti, in questa nuova versione TEMPS-M il punteggio è su una scala di tipo Likert 1–5, piuttosto che essere una risposta sì/no, migliorandone così l'utilità clinica e di ricerca e consentendo un'esplorazione della dimensionalità dei domini studiati.¹⁶ La scala Likert non è altro che una tecnica psicometrica di misurazione in cui viene effettuata un'analisi su item, basati sulle proprietà statistiche delle scale di misura a intervalli o rapporti.

Per ogni item si presenta una scala di accordo/disaccordo, generalmente a 5 o 7 modalità.

La versione italiana del TEMPS-M è stata sviluppata traducendo la scala originale in italiano, ritraducendola in inglese e adattando la versione finale in italiano secondo necessità.

la versione abbreviata del TEMPS-M può essere utile per:

- identificare i tratti comportamentali come possibili marker e predittori di progressione;
- evidenziare le manifestazioni interepisodiche dei disturbi affettivi;
- pianificare un trattamento individualizzato a lungo termine.

Utilità TEMPS

L'instabilità temperamentale, come abbiamo suggerito precedentemente, fa frequentemente da sfondo allo spettro bipolare attenuato.

Negli ultimi anni l'attenzione al temperamento e la relazione esistente fra i tratti temperamentali e i differenti quadri psicopatologici, è diventata oggetto sempre più frequente di studio e approfondimento.

La “disregolazione” temperamentale costituisce il fondamento patologico dei disturbi dell’umore e una sua alterazione, negli individui, riflette un’accentuata predisposizione a sviluppare un disturbo dell’umore. Si è palesata quindi l’esigenza di creare nuovi strumenti di valutazione che favoriscano una raffinazione del processo diagnostico e, conseguentemente, un’individualizzazione della psicofarmacoterapia.¹⁷

Degno di nota è che i pazienti ciclotimici BD-II sono spesso mal diagnosticati come affetti da disturbo borderline di personalità a causa della loro estrema instabilità dell’umore¹⁸: questi pazienti mostrano, in particolare, caratteristiche più istrionico e passivo-aggressivo e meno ossessivo-compulsivo.¹⁹

Sebbene la progressione verso un disturbo bipolare non sia sempre osservata, i temperamenti subaffettivi sono considerati un fattore di rischio o una forma più morbida di disturbo bipolare (il più delle volte disturbo bipolare II, con la diagnosi che viene fatta solo in gran parte dopo l’insorgenza di un tipico episodio depressivo).

L’espressione del disturbo bipolare nei soggetti che presentano tali vulnerabilità temperamentali potrebbe dipendere dal contesto ambientale, agendo sia come fattore protettivo che come fattore precipitante.²⁰

Problemi clinici

Le stime attuali indicano che dal 4% al 5% della popolazione è a rischio di un disturbo dello spettro bipolare. Tra i pazienti nella cosiddetta porzione “soft” dello spettro ci sono quelli con un disturbo del temperamento verso l’ipomania.

I temperamenti affettivi hanno una relazione complessa e specifica con i disturbi mentali, che va oltre la semplice corrispondenza diretta. Il temperamento ansioso ha dimostrato di essere un forte e generale predittore di diverse malattie mentali, specialmente all’interno dei gruppi ansiosi e

depressivi. Al contrario, è stato dimostrato che il temperamento ipertimico ha un effetto protettivo unico contro la maggior parte dei disturbi psichiatrici (con poche eccezioni, incluso BD).

I temperamenti distimici, ciclotimici e ansiosi sono correlati alla disperazione (hopelessness) e il temperamento irritabile alla suicidalità. Diversi studi hanno descritto l'associazione di ciascuno di questi temperamenti, o di specifiche costellazioni mentali, con specifici disordini mentali.

Uno studio prospettico su bambini e adolescenti con depressione ha dimostrato la stretta associazione del temperamento ciclotimico con lo sviluppo di disturbi dell'umore, incluso il suicidio.²¹

È stata anche studiata l'associazione tra temperamenti affettivi e resistenza al trattamento nei pazienti con disturbo dell'umore.²²

D'altra parte, studi recenti hanno indicato che i temperamenti affettivi su TEMPS-A sono utili per la diagnosi differenziale dei disturbi dell'umore, considerando diversi fattori potenzialmente associati ai temperamenti affettivi. In particolare, i temperamenti ansiosi e ciclotimici sono stati identificati come fattori che differenziano i pazienti con MDD e BD dai controlli sani, e sono stati anche trovati fattori che possono identificare i pazienti con BD tra quelli con disturbi dell'umore.¹⁵

A complicare ulteriormente il quadro, la valutazione del temperamento cambia la definizione stessa di bipolarità ed arriva a supportare il concetto di "spettro bipolare". Aumenta anche la prevalenza dei casi bipolari (soprattutto BD-II) a scapito delle diagnosi unipolari. Nonostante le riserve sopracitate, la presenza di un temperamento affettivo presenta un'ulteriore affermazione o un'anticipata comparsa dei sintomi dell'umore nelle forme ad esordio precoce di depressioni sia unipolari che bipolari.

I temperamenti affettivi influenzano le caratteristiche del BD in termini di caratteristiche cliniche, decorso, storia familiare e comorbidità di asse I e II.

I sottotipi temperamentali ipotetici misurati con TEMPS-A hanno presentato importanti interrelazioni che consentono di isolare in modo affidabile due disposizioni temperamentali fondamentali: la prima caratterizzata da rapide fluttuazioni dell'umore e instabilità emotiva, e la seconda da iperattività, alto livello di energia e intensità emotiva.

I pazienti bipolari I ciclotimici e ipertimici dominanti hanno importanti differenze in termini di distribuzione di genere, numero e polarità degli episodi precedenti, ricoveri, tendenze suicide, tassi di ansia concomitante e tratti con i disturbi della personalità.

I cluster clinici di sintomi "euforico-grandioso", "paranoico-ansiosi" e "insonnia" sono correlati al temperamento ipertimico, mentre il cluster "depressivo" è correlato al temperamento depressivo. Il gruppo di sintomi "irritabile-agitato" è correlato a entrambi i temperamenti. In questo contesto, la presenza del temperamento ipertimico caratterizza i pazienti maniacali con o senza caratteristiche psicotiche.²³

La valutazione del temperamento rivela anche che un terzo dei pazienti depressi appartiene allo spettro bipolare, in particolare BD-II.

I pazienti unipolari con temperamento ipertimico (che costituiscono il 12,4% dei casi unipolari) sono simili ai pazienti con BD-II in termini di sesso e storia familiare bipolare.

I pazienti ipertimici potrebbero avere episodi maniacali e ricoveri più frequenti con anche più caratteristiche del disturbo antisociale di personalità.

Più della metà dei pazienti depressi con caratteristiche atipiche hanno temperamenti ciclotimici o ipertimici antecedenti e spesso una storia familiare di BD. La maggior parte di questo sottogruppo (78%) potrebbe soddisfare i criteri per lo spettro bipolare (principalmente BD-II).

I pazienti psicotici misti sembrano essere più vicini al BD-I e sono caratterizzati da un temperamento ipertimico con un background familiare di disturbi dell'umore psicotici, mentre i pazienti misti non psicotici sono più vicini al BD-II e più spesso hanno un temperamento ciclotimico e un background familiare con disturbi psicotici e abuso di sostanze.

La maggior prevalenza del temperamento ipertimico nei maschi è responsabile della maggiore frequenza di mania pura negli uomini, mentre la maggiore prevalenza del temperamento depressivo nelle femmine è responsabile degli episodi misti più frequenti nelle donne.

I pazienti con temperamento altamente depressivo e basso ipertimismo sembrano avere maggiori probabilità rispetto ad altri pazienti di avere punteggi di disperazione più elevati, una maggiore iperintensità della sostanza bianca, ed un più alto rischio suicidario con tentativi di suicidio maggiormente recenti.

Il disturbo dell'umore a esordio tardivo è caratterizzato da temperamento ipertimico, ciclotimico o irritabile.

In sintesi, sul piano clinico, il temperamento ipertimico è correlato all'euforia, al pensiero grandioso e paranoico, al comportamento antisociale, all'accelerazione psicomotoria e alla riduzione del sonno, nonché a una maggiore frequenza di episodi maniacali e ricoveri. Il temperamento ciclotimico è correlato a BD-II, disturbo di panico, agorafobia, disturbo d'ansia sociale, episodi misti non psicotici e suicidio. Il temperamento depressivo è correlato ai sintomi depressivi e il temperamento irritabile al suicidio.

Bipolar Clinical Feature	Temperament
<i>Classic bipolar disorder</i>	
Euphoric-grandiose	Hyperthymic
Paranoid-anxious	Hyperthymic
Accelerated-sleepless	Hyperthymic
Manic patients with or without psychotic features	Hyperthymic
More frequent manic episodes and hospitalizations and more antisocial personality disorder features	Hyperthymic
Depressive constellation	Depressive
<i>Mixed episodes</i>	
"Irritable-agitated" symptoms	Hyperthymic, depressive
Psychotic mixed patients	Hyperthymic
Nonpsychotic mixed patients	Cyclothymic
Mixed episodes in females	Hyperthymic, depressive
<i>Comorbidity</i>	
Panic disorder, agoraphobia, and social anxiety disorder	Cyclothymic, anxious
<i>Suicidality</i>	
Hopelessness	Dysthymic, cyclothymic, and anxious
Suicidality	Irritable
Lifetime suicidality	Cyclothymic
Nonviolent lifetime suicidality	Depressive, cyclothymic, irritable, and anxious
<i>Bipolar spectrum types</i>	
BD-II	Cyclothymic
BD-II 1/2	Cyclothymic, irritable
BD-III	Depressive
Atypical depression	Cyclothymic, hyperthymic
Late-onset mood disorder (BD-VI)	Hyperthymic, cyclothymic, and irritable

Tabella 1: Riassunto delle relazioni tra i caratteri bipolari clinici ed i diversi tipi di temperamento

Depressione ipertimica bipolare IV

Secondo Akiskal e Pinto (1999), ci sono 2 sottotipi di spettro bipolare che non sono associati allo stato maniaco o ipomaniaco.

Questi sono bipolari III/2 (depressione in coloro che hanno un temperamento ciclotimico) e bipolari IV (depressione in coloro che hanno un temperamento ipertimico).²⁴

Bipolar Disorder Types: From BD-0 to BD-VI (following Hagop S. Akiskal)	
BD Type	Description
BD-0	Schizophrenia
BD-1/2	Schizobipolar disorder
BD-I	“Classic” bipolar disorder
BD-I 1/2	Depression with protracted hypomania
BD-II	Hypomania plus major depression
BD-II 1/2	Depression superimposed on cyclothymic temperament
BD-III	Recurrent depression, plus hypomania occurring solely in association with antidepressant or other somatotherapy
BD-III 1/2	Mood swings that persist beyond stimulant or alcohol abuse
BD-IV	Depression superimposed on hyperthymic temperament
BD-V	Recurrent depressions without discrete hypomania, but mixed hypomanic episodes (irritability/agitation/racing thoughts) during depression
BD-VI	Bipolarity in the frame of dementia

Tabella 2: Classi di bipolarismi, da BD-0 a BD-IV secondo Hagop S. Akiskal.

Quando parliamo di BD IV spesso consideriamo pazienti con depressione clinica che si manifesta più tardi nella vita e si sovrappone a un temperamento ipertimico permanente. Gli attributi di un temperamento ipertimico non sono legati agli episodi e costituiscono parte del funzionamento abituale a lungo termine dell'individuo.

I pazienti sono in genere uomini sulla cinquantina la cui guida, ambizione, grande energia, fiducia e capacità interpersonali estroverse li hanno aiutati ad avanzare nella vita, a raggiungere successi in una varietà di domini aziendali o nella vita politica.

Gli ipertimici hanno un forte appetito sessuale, che spesso porta alla ricerca di nuovi partner. In contrasto con il vero psicopatico, questi individui sono generosi con i loro partner sessuali e coloro che lavorano per loro.

In contrasto con le ipomanie di breve durata del bipolare I e II, i tratti ipertimici di questi individui vengono mantenuti per gran parte della loro vita a un livello più o meno stabile. Molti sembrano protetti dalla depressione e se soccombono alla depressione clinica, questo di solito accade più tardi nella vita. C'è una variante a questo modello, tuttavia, per cui le caratteristiche temperamentali non sono così sanguigne e portano a una grande quantità di problemi nelle loro vite, spesso associati a depressioni ricorrenti.

2.1.3. Trattamento BD IV

Essendo BD IV così legato alla condizione dello spettro bipolare, beneficerà maggiormente di una terapia specifica per lo spettro.

Un'implicazione delle condizioni di disturbo non bipolare che rientrano in uno spettro bipolare più ampio è la possibilità che i farmaci usati per trattare il disturbo bipolare possano avere efficacia in altri disturbi.

Gli psichiatri sanno da tempo che gli stabilizzatori dell'umore, come il litio, possono essere efficaci in una certa misura nelle persone con condizioni diverse dal disturbo bipolare. Ciò include condizioni come il disturbo depressivo maggiore, i disturbi del controllo degli impulsi o alcuni disturbi della personalità.

Gli psichiatri a volte possono prescrivere trattamenti per il disturbo bipolare a persone ritenute affette da disturbi dello spettro bipolare.

Questi farmaci sono in genere farmaci antiepilettici o farmaci antipsicotici. Esempi inclusi:

- Litio
- Lamictal (lamotrigina)
- Depakin (divalproex)
- Tegretol (carbamazepina)
- Abilify (aripiprazolo)
- Risperdal (risperidone)

Nelle condizioni dello spettro bipolare, questi stabilizzatori dell'umore sono generalmente utilizzati come terapie aggiuntive dopo il trattamento della principale condizione mentale. Tuttavia, poiché questi tipi di farmaci non sono stati studiati così bene per condizioni diverse dal disturbo bipolare I o II, alcuni esperti mettono in guardia dal presumere che saranno utili e mettono in dubbio l'adeguatezza del loro uso diffuso fino a quando non saranno condotti studi su larga scala appropriati fatto per stabilire la loro sicurezza ed efficacia in condizioni non bipolari.²⁵

Studi precedenti fMRI su pazienti ipertimici

Studi precedenti hanno già provato il fatto che pazienti con temperamento ipertimico più prominente hanno un volume di materia grigia più piccolo nel RMFG destro.

Un meccanismo sottostante potrebbe essere l'associazione tra temperamento e strategia di coping. Gli individui con una strategia di coping scadente di solito sono più sensibili agli eventi negativi della vita che possono portare a stress cronico. Una produzione di cortisolo più alta nelle persone con stress cronico influenzerebbe quindi i cambiamenti morfologici di RMFG attraverso un percorso di stress ossidativo.

Un altro potenziale meccanismo sottostante è che il temperamento come fenotipo può influenzare la struttura cerebrale attraverso fattori genetici.

Inoltre, la densità del trasportatore della serotonina nel cervello era correlata al temperamento, che potrebbe essere un altro meccanismo per influenzare la struttura cerebrale.²⁶

2.2. Teoria della Mente

La teoria della mente (ToM) è un argomento centrale sia nelle neuroscienze sociali che nella psicologia dello sviluppo e corrisponde all'abilità di comprendere e predire i comportamenti di altri individui attribuendo ad essi stati mentali indipendenti, come credenze e desideri.

Ovviamente, essendo studiata in entrambi questi campi, sono diverse le caratteristiche che vengono evidenziate rispettivamente.

I neuroscienziati sociali tendono a concentrarsi su “dove” risieda la mentalizzazione cerebrale, mentre gli psicologi dello sviluppo si occupano maggiormente di come la mentalizzazione venga acquisita (e quando emerge). Di conseguenza, gran parte del lavoro di neuroimaging per adulti non è stato esplicitamente collegato alle teorie dello sviluppo.²⁷

Il termine “teoria” indica che per compiere questo tipo di giudizio è necessario ipotizzare l'esistenza di stati mentali altrui e di effettuare giudizi probabilistici su di essi.

L'esistenza di questo tipo di abilità è compatibile con la “theory-theory”, la teoria (in senso stretto) attualmente più accreditata riguardo alla formazione della conoscenza in generale. Secondo la theory-theory infatti, a partire dalla prima infanzia, l'individuo sviluppa ogni forma di conoscenza: sviluppa sistemi di entità e regole astratti e coerenti (teorie) attraverso i quali interpreta

le evidenze e compie predizioni. In altre parole, utilizzando gli stessi espedienti che si utilizzano nella scienza.

Se molte predizioni vengono falsificate, il bambino ricerca una nuova teoria. Va rimarcato che la ToM può essere interpretata come una declinazione della theory-theory, ma la veridicità di quest'ultima non è necessaria ai fini dell'esistenza della ToM.²⁸

2.2.1. Induzione theory-based e induzione immediata

L'induzione theory-based si riferisce ai casi nei quali produciamo inferenze sugli stati mentali basate sulla nostra conoscenza concettuale e teoretica di come gli stati mentali derivino da determinate cause.

Queste aspettative derivano dalla nostra conoscenza generale del mondo, dalla nostra conoscenza specifica di questa persona e dalle nostre osservazioni su ciò che sta facendo. Sulle nostre conoscenze generali del mondo, è di particolare rilevanza il tipo di conoscenza definito *script*.

Gli script registrano gli obiettivi e le attività particolari che si svolgono in un determinato ambiente e in un determinato momento. Ad esempio, gli obiettivi associati allo "script del ristorante" includerebbero la lettura del menu, l'ordinazione di un drink e il pagamento del conto.²⁹

Per quanto riguarda la conoscenza specifica delle persone e le nostre osservazioni, Sabbagh e Bowman riportano come esempio uno spettatore che assiste ad una rappresentazione del Romeo e Giulietta di Shakespeare. Nella penultima scena, lo spettatore sa che Giulietta sta dormendo, tuttavia Romeo è convinto che sia morta. Lo spettatore riesce a inferire sulla credenza erronea di Romeo senza che egli dichiari esplicitamente la sua convinzione o che esprima una qualche emozione, per esempio piangendo.

L'induzione immediata è invece basata su un'informazione disponibile al momento dell'inferenza, come appunto un'espressione facciale o un tono di voce.

Non è concluso il dibattito sul fatto che queste due abilità dipendano da una qualche sottostante abilità di ToM. Di conseguenza, alcuni autori utilizzano il termine *mentalizing* per riferirsi alla generica attribuzione di stati mentali e definiscono ToM solo per le induzioni *theory-based*.

2.2.2. Task ToM

Nel corso degli anni sono stati molti i tentativi nel costruire dei task che riescano a valutare la misura dell'abilità ToM negli individui.

Emotion recognition

Per quanto riguarda la componente di induzione immediata, il test maggiormente applicato è quello di *emotion recognition*.

Ai pazienti vengono mostrate delle immagini trasformate dal computer a partire da espressioni facciali di individui reali, ognuna mostrante una specifica emozione e viene richiesto al paziente di identificarla. Successivamente la controprova viene fatta chiedendo ai pazienti di riconoscere il sesso dei personaggi delle stesse immagini.

Il razionale, soprattutto nello studio alla fMRI, è poter effettuare una sottrazione fra l'attivazione nelle due situazioni in modo da isolare la componente legata all'interpretazione dell'emozione.

I task trattati successivamente nascono con l'obiettivo di isolare la componente *theory-based* della ToM.

False belief task

Il task più utilizzato agli albori della ricerca sulla ToM è stato il false belief task, che ricalca l'esempio precedente riguardo a Giulietta e Romeo: si tratta di situazioni in cui la credenza dell'attore non coincide con lo stato reale delle cose, e viene applicato soprattutto ai bambini in diverse forme.

Il task più utilizzato è il Sally-Ann test, in cui viene raccontata una storia (alternativamente viene recitata con delle marionette):

- Sally nasconde un giocattolo in un punto di una stanza e lascia la stanza;
- Ann entra, sposta l'oggetto e lascia la stanza;
- Sally ritorna
- Viene quindi chiesto al bambino dove la protagonista penserà che il gioco si trovi.

Il principale motivo alla base dell'uso massivo di questo task sono stati i dati ottenuti nei bambini: a 3 anni la maggioranza risponde che Sally cercherà il giocattolo nel luogo dove Ann lo ha nascosto, a 5 anni la maggioranza è in grado di rispondere correttamente.

Tuttavia, il rilievo è stato successivamente messo in discussione da numerose evidenze che sostengono che la capacità di attribuire false credenze sia molto anteriore al compimento dei 3 anni e che sia mascherata nel test dalla richiesta di differenti capacità cognitive, come l'attenzione, la memoria e la formulazione di una risposta esplicita. Inoltre, per l'eccessiva semplicità questi tasks non sono ottimali per l'utilizzo nella popolazione adulta. Per queste ragioni, negli anni successivi sono stati introdotti tasks più appropriati.

Animazione di Frith-Happè

Tra i nuovi task, le animazioni di Frith-Happè si distinguono per il modo in cui riescono a rispondere a due fondamentali esigenze:

- l'assenza di elementi legati al riconoscimento della figura e delle espressioni facciali umane, che limita l'attivazione dei neuroni specchio e delle aree deputate all'induzione immediata
- l'assenza di una richiesta di funzioni cognitive come la memoria e la comprensione del linguaggio verbale, che limita l'attivazione di alcune aree che vengano coinvolte dal false belief task.

Ergo il presente esperimento ha preso come punto di partenza la tendenza pervasiva dell'essere umano a percepire le intenzioni in schemi di movimento complessi anche quando non sono raffigurate forme umane.

Nel 1944 Heider e Simmel avevano osservato che i soggetti sani tendono ad attribuire stati interni complessi a delle semplici figure geometriche in movimento. Nel 1992, Berry et al. hanno dimostrato che sono le caratteristiche del movimento a determinare questa attribuzione.

Iniziali task che valutavano la ToM si sono rivelati molto utili poiché andavano a distinguere bambini con spettro dell'autismo (in base alla loro difficoltà nell'elaborare una credenza che non corrispondesse alla loro visione delle cose).³⁰

In seguito, sono state sviluppate molte misure ToM più avanzate in cui i partecipanti sono tenuti a dedurre gli stati mentali degli altri da:

- vignette verbali (ad esempio Happè nel 1994)
- immagini della regione dell'occhio (ad esempio Baron-Cohen e Wheelwright, Hill nel 2001)

- animazioni di triangoli (condotta nello stesso anno -2000- sia dal team di Abell che quello di Castelli) ampiamente utilizzata nella ricerca sull'autismo, prevede la registrazione, la trascrizione e il punteggio soggettivo delle descrizioni verbali dei partecipanti sulle animazioni.
- videoclip di personaggi che interagiscono (come Dziobek nel 2006 e Murray nel 2017).
- Bianco et al. (2011) hanno adattato il task di Castelli in modo che fosse più obiettivo possibile, utilizzando domande a scelta multipla, in base alle quali i partecipanti potevano descrivere se nelle animazioni vi era stata "nessuna interazione" (casuale), "interazione fisica" (GD) o "interazione mentale" (ToM).

Task

Gli autori del task che andremo a vedere, hanno sfruttato i concetti teorizzati da Heider, Simmel e Berry per isolare con ottima specificità le aree che permettono l'attribuzione di stati mentali ed il processamento del movimento biologico.

Il task consiste in tre set di animazioni geometriche che rappresentano tre diversi tipi di movimento:

- random (R), dove il movimento è senza uno scopo
- goal directed (GD), che rappresenta un'interazione conseguente alla azione fisica o al comportamento di una delle figure
- theory of mind (ToM), nel quale una figura sembra reagire agli stati mentali dell'altro.

Tutte le animazioni mostrano due personaggi, un grande triangolo rosso ed un piccolo triangolo blu, che compiono dei movimenti su uno sfondo bianco. Ogni sequenza dura dai 35 ai 45 secondi.

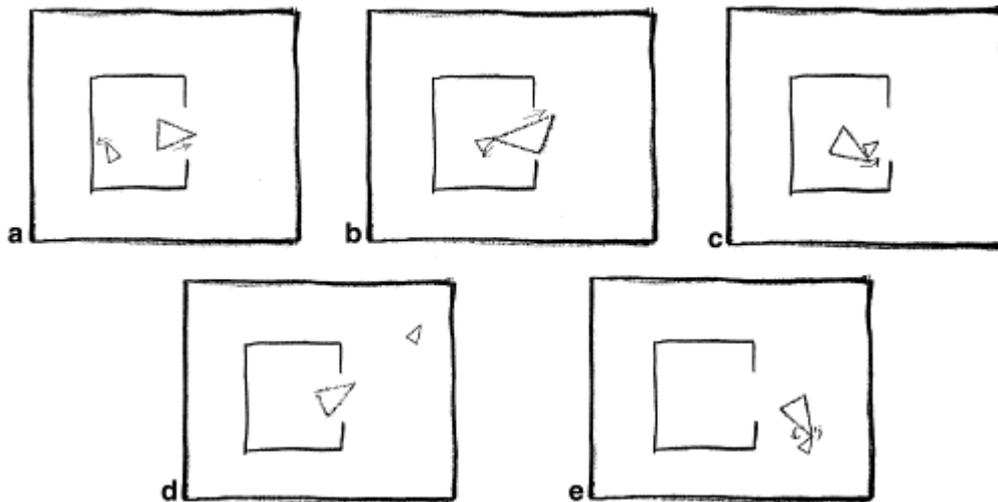


Figura 2 Animazioni di Frith-Happe': nella suddetta, avviene un'interazione di tipo "Social" in cui il triangolo maggiore tenta di persuadere il minore ad uscire dal quadrato

L'ATT (Animated Triangles Test) fu usato per la prima volta nel 2000 da due studi: uno condotto da Abell, Happe e Frith, e l'altro da Castelli.

La prima versione di tale test fu condotta con il programma Macro Media Flash 8.0, su un gruppo di iraniani in età scolare, per valutarne la TOM. In questo studio vennero utilizzate 8 animazioni, divise nelle sole due tipologie TOM e Random.

Successivamente il test è stato diviso in quattro animazioni legate alla ToM, che mimano interazioni sociali complesse (persuasione-bluffing, provocazione, seduzione, sorpresa), e due animazioni che riguardano l'ottenimento di un obiettivo, nei quali le azioni di un oggetto nei confronti delle sue controparti, mimano tra questi un'interazione semplice (contrasto ed inseguimento).³¹

Una giusta interpretazione delle animazioni riguardanti la ToM richiede una comprensione dei complessi stati mentali degli individui, mentre d'altro canto, la lettura delle dinamiche aventi luogo nelle animazioni di ottenimento dell'obiettivo, richiedono un'inferenza delle dinamiche di dipendenza tra gli attori in causa, senza richiedere un'interpretazione di stati mentali complessi.³²

Ad oggi le animazioni per la ToM rimangono le stesse, le goal-directed sono diventate 4 (inseguimento, imitazione, danza tra loro, conduzione), e sono state aggiunte altre 3 animazioni

“Random” interposte tra una tipologia di animazione e l’altra. Queste ultime mostrano i 2 triangoli rimbalzare attraverso lo sfondo in maniera casuale, come fossero palle da biliardo.

Un’altra componente della procedura del test è quella di registrare delle scansioni fMRI durante la visione delle animazioni.

Viene fatta inoltre una distinzione sulla presentazione delle animazioni: alcune di queste vengono introdotte, suggerendo al soggetto quale tipologia di interazioni avrà luogo, mentre altre non vengono introdotte.

Prima delle animazioni introdotte, ai soggetti veniva detto che avrebbero visto un'animazione che mostrava "un'interazione con sentimenti e pensieri" (ToM), o "un movimento casuale" (R) o "una semplice interazione" (GD).

Prima della condizione “non suggerita”, ai soggetti veniva semplicemente detto che stavano per vedere la prossima animazione. L'ordine dei blocchi “suggerito” e “non-suggerito” è stato controbilanciato tra i soggetti, in modo che metà di questi ottenesse prima le animazioni suggerite e l’altra metà le animazioni non-suggerite.

Dopo ogni scansione, ai soggetti è stato chiesto di dire allo sperimentatore cosa pensavano stessero facendo i triangoli. Lo sperimentatore poneva sempre la stessa domanda neutra: "Cosa stava succedendo in questa animazione?" le risposte sono state registrate per il punteggio successivo. In nessuna occasione è stato fornito, da parte degli esaminatori, un feedback, ma i soggetti sono stati generalmente incoraggiati per le loro descrizioni.

Le descrizioni verbali fornite dopo ogni presentazione (tra le scansioni) sono state valutate su quattro diversi parametri. Lo scopo dei punteggi era distinguere in ciascuna risposta

1. l’*intenzionalità* implicita, ovvero il grado di apprezzamento degli stati mentali,
2. la loro *adeguatezza*, ovvero quanto accuratamente è stato descritto il copione sottostante,
3. la *certezza* della spiegazione
4. la *lunghezza* di ciascuna risposta.

Il punteggio di Intenzionalità rifletteva l'uso di termini di stato mentale, con punteggi che andavano da 0 (azione non deliberata) a 5 (azione deliberata volta a influenzare lo stato mentale di un altro).

Il punteggio di adeguatezza ha misurato la comprensione dell'evento rappresentato nelle animazioni, come previsto dai designer (da 0 a 3).

Il punteggio di Certezza ha valutato il grado di esitazione presente nella descrizione verbale (da 0 a 3).³³

Il punteggio di lunghezza ha classificato il numero di clausole in ciascuna risposta (da 0 a 4). I dettagli del punteggio sono riportati nella tabella sottostante.

Verbal Descriptions Given by the Six Subjects for ToM, Goal-Directed, and Random Animations Rated on Four Dimensions

	Total score maximum	ToM mean (s.d.)	Goal-Directed mean (s.d.)	Random mean (s.d.)
Intentionality	20	15.8 (1.5)	9.7 (1.5)	0.7 (1.2)
Appropriateness	12	11.2 (1.6)	10.5 (1.4)	11.2 (1.2)
Certainty	12	10.7 (0.8)	10 (1.9)	11.3 (1.2)
Length	16	12.5 (3)	8.5 (3)	7.7 (3.6)

Note. Differences between the three conditions were significant at $P < 0.01$ for Intentionality. Differences between ToM animations vs GD and R animations were significant at $P < 0.01$ for Length. All other differences were not significant.

Tabella 3 punteggi assegnati alle varie risposte dei soggetti, dopo aver assistito alle animazioni Frith-Happe'

2.2.3. Dai tasks all'attivazione

Anche limitandoci ai tasks riguardanti la theory-based, è evidente la differenza nelle funzioni cerebrali richieste. Una metanalisi del 2014 evidenziava la conseguente differenza a livello di attivazione neurale. Valutando 73 studi basati su 6 differenti tasks, rivela un panorama vario in cui la costante appare l'attivazione della giunzione temporoparietale. Le social animations, in particolare, differiscono notevolmente dal false belief per l'assenza quasi totale di un'attivazione nella corteccia prefrontale.

Questo non implica che tutte le aree non attivate da qualche task non partecipino alla ToM: è possibile che contribuiscano a sottoprocessi della ToM i quali sono implicati in modo diverso nei diversi tasks.

In ogni caso, alla metanalisi pooled, le aree significativamente attivate dai 6 task nei 73 studi considerati sono risultate approssimativamente congruenti con una sovrapposizione tra quelle evidenziate dai due task che abbiamo preso come riferimento

2.2.4. Temperamento e ToM

Vari fattori influenzano lo sviluppo socio-cognitivo, come lo sviluppo del linguaggio, il controllo esecutivo, il contesto familiare, ma anche il temperamento infantile.

La relazione tra le abilità linguistiche dei bambini e la loro comprensione della ToM è stata ben studiata. Una metanalisi di Milligan e colleghi, inclusi 104 studi con bambini di lingua inglese al di sotto dei 7 anni, hanno mostrato che sia le abilità linguistiche in generale che i tipi specifici di abilità linguistiche (sintassi, semantica, vocabolario ricettivo, memoria per i complementi) erano correlate a comprensione delle false credenze, con *l'effect size* più bassa per le misure del vocabolario ricettivo. Soprattutto per i bambini di lingua tedesca, le abilità linguistiche sono un fattore predittivo significativo dello sviluppo della ToM.

La correlazione tra temperamento e Tom deriva dal fatto che:

1. le esperienze e le interazioni sociali dei bambini sono influenzate dal loro temperamento
2. le interazioni sociali contribuiscono e modellano la comprensione della ToM
3. pertanto, lo sviluppo della ToM viene influenzata dal temperamento dei bambini.

Ricerche recenti suggeriscono un legame evolutivo tra il temperamento dell'infanzia e le abilità ToM per il motivo che un temperamento meno reattivo è più attento ed osservatore dei comportamenti altrui.

Uno studio condotto da D. Mink et al. dell'università di Saarland ha scoperto che a 18 mesi d'età, "timidezza" e "livello di attività" (elementi di sottoscala del temperamento derivanti dal CBQ - Children's Behavioural Questionair- redatto dai genitori dei bambini studiati) prevedevano

significativamente ToM. Una maggiore timidezza era associata a migliori abilità ToM iniziali e un livello di attività più elevato era associato ad abilità ToM iniziali più scarse.³⁴

2.2.5. Basi neurali della teoria della mente

Le aree associate in modo più robusto alla ToM sono la giunzione temporoparietale (TPJ), la porzione posteriore del solco temporale superiore (pSTS) e la corteccia prefrontale mediale (mPFC). È tuttavia frequentemente riportato il coinvolgimento dei lobi temporali anteriori, di aree nell'amigdala, del precuneo e del cingolato. Talvolta sono riportate attivazioni dell'ippocampo e della corteccia frontoinsulare.

L'area centrale, costituita da TPJ e pSTS è tra le aree che si sono ampliate maggiormente dai macachi all'uomo, assieme ad alcuni loci della corteccia frontale. Questo processo ha permesso il passaggio evolutivo da un'integrazione sensitiva ad un'integrazione delle operazioni cognitive necessarie per il funzionamento sociale tipico della specie umana.

Task	Cognitive process	Study	Coordinates	
			Left (x, y, z)	Right (x, y, z)
Observing complex intentional movement (vs random movement)	Mental state attribution	Castelli	-4, 60, 32	
Judge others' knowledge	Mental state attribution	Goel <i>et al.</i> (1995)	-12, 38, 32	
Story comprehension	Mental state attribution	Fletcher <i>et al.</i> (1995)	-12, 42, 40	
Story comprehension (Asperger Syndromes)	Mental state attribution	Happé <i>et al.</i> (1996)	-12, 36, 36	
Story and cartoon comprehension	Mental state attribution	Gallagher <i>et al.</i> (2000)	-10, 48, 12	8, 22, 46
Metaphor comprehension	Attribution of speaker's communicative intention	Bottini <i>et al.</i> (1994)	-2, 42, 8	
Intended speech monitoring	Monitoring own mental states	McGuire <i>et al.</i> (1996a)	-2, 36, 36 -10, 32, 24	2, 52, -4
Self generated thoughts	Monitoring own mental states	McGuire <i>et al.</i> (1996b)	-8, 38, 24 0, 38, 36	
Perceiving pain	Monitoring own mental states	Rainville <i>et al.</i> (1997)		3, 20, 30
Perceiving tickle	Monitoring own mental states	Blakemore <i>et al.</i> (1998)		2, 42, 6
Reporting emotions	Monitoring own mental states	Lane <i>et al.</i> (1997)		0, 50, 16
Intended response monitoring	Monitoring own mental states	Carter <i>et al.</i> (1998)		4, 25, 43
Observing human body movement	Perception of biological motion	Bonda <i>et al.</i> (1996)	-7, 58, 26	

Tabella 4 Coordinate di attivazione delle regioni medio frontali da parte del task di cognizione sociale di diversi studi; Le coordinate sono date nello spazio stereotassico di Talairach e Tournoux (1988).

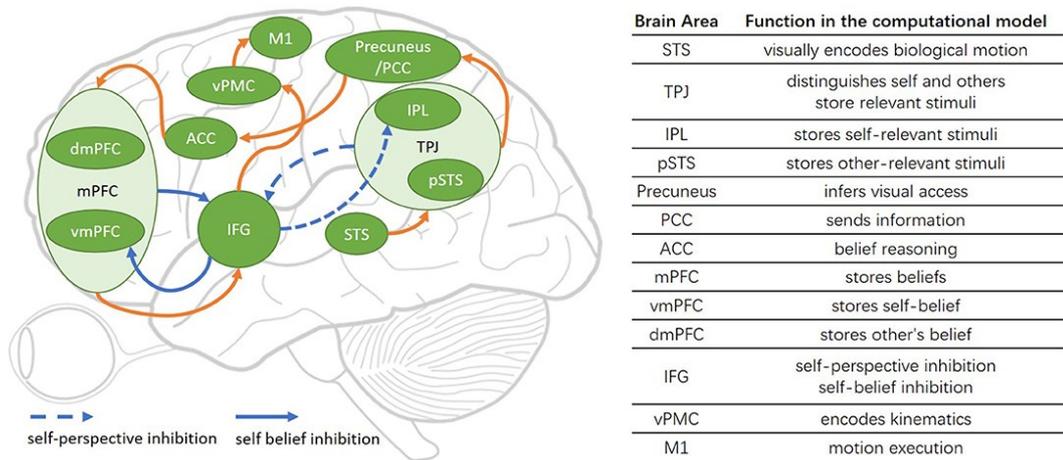


Figura 3: Il modello Brain-ToM (comprende le principali aree cerebrali funzionali, i percorsi e le loro interazioni); STS=Solco Temporale Superiore; TPJ=Giunzione Temporo-Parietale; IPL=Lobulo Infero-Parietale; pSTS= Solco Temporale PosteroSuperiore; PCC= Corteccia Cingolata Posteriore; ACC=Corteccia Cingolata Anteriore; m/vm/dmPFC=Corteccia PreFrontale mediale/ventromediale/dorsomediale; IGF=Giro Frontale Inferiore; vPMC=Corteccia Motoria Prefrontale ventrale.

Giunzione temporoparietale

La giunzione temporoparietale (temporoparietal junction, TPJ) è un'area caratterizzata da una forte asimmetria funzionale: se prendiamo ad esempio ictus nella stessa zona ma con lateralizzazione di destra e di sinistra, avremo outcome diversi; a destra la lesione andrà a causare neglect, mentre a sinistra provocherà afasia.

Un'altra distinzione è tra TPJ anteriore e posteriore: nonostante non vi sia un confine netto tra le due aree, sembra che la parte anteriore sia maggiormente implicata in compiti attentivi.

La parte posteriore invece è coinvolta proprio nella ToM. Tale ruolo viene ulteriormente confermato da due studi.

Il primo, condotto da Koster Hale e Saxe, in cui è stato evidenziato che l'attivazione di quest'area ad uno stimolo non predetto è maggiore rispetto a quella conseguente ad uno stimolo predetto: l'ipotesi è che questa porzione sia coinvolta nel costruire predizioni model based sulle credenze, i desideri ed i movimenti biologici in una scala temporale non immediata ed in seguito nell'aggiornamento delle stesse.³⁵

Questo è fortemente compatibile con la theory-theory e renderebbe la TPJ il punto centrale del network della ToM.

Il secondo, riguarda uno studio su pazienti con ictus: in 12 pazienti con ischemia nei lobi frontali, parietali e/o temporali, tre non avevano effettuato errori in nessun altro test neuropsicologico somministrato, ma realizzavano score molto bassi al false belief. Tutti e tre presentavano lesioni che coinvolgevano la TPJ.³⁶

Solco temporale superiore

Il solco temporale superiore (superior temporal sulcus, STS) da un punto di vista neurofisiologico si associa alla percezione del movimento biologico e al riconoscimento dei volti in generale. Pertanto, non stupisce che vi sia una grande attivazione con le social animations, in quanto il contrasto Social>Random implica la presenza di movimento biologico nell'animazione social, in contrasto con l'assenza nell'animazione random.

Invece, l'attivazione in tasks dove è necessario un riconoscimento dei volti sia nella prova che nella controprova e in tasks dove non è presente nessuna delle due (come il false belief) suggerisce un ruolo del STS nella ToM propriamente detta.

Corteccia prefrontale mediale

Il coinvolgimento della corteccia prefrontale mediale nei processi ToM ultimamente sta acquisendo meno importanza da alcuni studi.

1. Come prima evidenza, non tutti i tasks presentano un'attivazione estesa alla metanalisi. Una caratteristica che correla con attivazioni estese è la scala temporale dilatata delle informazioni socialmente rilevanti che vengono processate, come nel false belief, dove le

storie raccontano di eventi multipli della vita di una persona o nei trait judgments, dove viene richiesto di valutare i tratti di personalità di un individuo.

2. In secondo luogo, tasks come le social animations mostrano una singola azione. Di conseguenza, la differenza di attivazione è stata giustificata attribuendo alla mPFC un ruolo maggiormente legato al giudizio delle proprietà psicologiche e sociali più stabili e durature di una persona, come sostenuto anche da altre evidenze.
3. Infine, ciò che mette ulteriormente in dubbio il ruolo di centralità della mPFC è un case report: una paziente senza preve evidenze di alterazioni della personalità o delle capacità cognitive aveva avuto un infarto bilaterale del territorio dell'arteria cerebrale anteriore, con un danno esteso alla maggior parte delle porzioni anteriori dei lobi frontali mediali, in corrispondenza delle aree attivate dai tasks in molti studi di fMRI. La paziente aveva una sindrome disesecutiva ma sorprendentemente non presentava alterazioni nei compiti di ToM, incluso il false belief, anche se veniva riferita una lieve insensibilità alle situazioni imbarazzanti ed una leggera riduzione dell'empatia.

È possibile che dopo l'ictus vi sia stata una riorganizzazione dei circuiti o che alcune aree della ToM siano state risparmiate (in alcuni studi di fMRI l'attività risultava collocata in zone parzialmente risparmiate dall'ictus).

È probabile, tuttavia, che il ruolo della mPFC rifletta in realtà altre funzioni non pienamente necessarie alla ToM. In questo caso, i tasks caratterizzati da una minore attivazione della mPFC, come le social animations, potrebbero essere più specifici per la ToM.

2.3. fMRI

Da più di cento anni, è noto che le variazioni del flusso sanguigno e dell'ossigenazione sanguigna nel cervello (emodinamica) sono strettamente correlate all'attività neurale. Charles Scott Sherrington e Charles S. Roy sono stati i primi ad aver postulato, nel 1890, che il cervello possiede “*meccanismi intrinseci attraverso i quali il suo supporto vascolare può variare localmente in corrispondenza di variazioni locali dell'attività funzionale*”.

Quando le cellule nervose sono attive, consumano l'ossigeno trasportato dall'emoglobina degli eritrociti che attraversano i capillari sanguigni locali. Effetto di questo consumo di ossigeno è un aumento del flusso sanguigno nelle regioni ove si verifica maggiore attività neurale, che avviene con un ritardo da 1 a 5 secondi circa. Tale risposta emodinamica raggiunge un picco in 4-5 secondi, prima di tornare a diminuire fino al livello iniziale (in genere scende anche sotto di esso): si hanno così, oltre che variazioni del flusso sanguigno cerebrale, anche modificazioni localizzate del volume sanguigno cerebrale e della concentrazione relativa di ossiemoglobina (emoglobina ossigenata) e deossiemoglobina (emoglobina non ossigenata).

2.3.1. BOLD

Il metodo di imaging RM più spesso utilizzato per produrre le informazioni relative alla funzione cerebrale è l'immagine di contrasto BOLD.

Questo metodo si basa su immagini RM rese sensibili ai cambiamenti nello stato di ossigenazione dell'emoglobina. Questa molecola ha proprietà magnetiche diverse a seconda della concentrazione di O₂; quando è completamente saturo di ossigeno (ossiemoglobina) si comporta come una sostanza diamagnetica, mentre quando alcuni atomi di ossigeno sono stati rimossi (deossiemoglobina) diventa paramagnetico.

All'interno di un particolare voxel (che rappresenta una piccola parte del cervello) la proporzione di deossiemoglobina rispetto all'ossiemoglobina determina come si comporterà il segnale MR in un'immagine BOLD: aree con alta concentrazione di ossiemoglobina forniscono un segnale più alto (un'immagine più luminosa) rispetto alle aree a bassa concentrazione.

Gli esperimenti effettuati nel XX secolo, hanno portato a dedurre dell'esistenza di un meccanismo automatico per cui l'afflusso di sangue di qualsiasi parte del tessuto cerebrale viene variato secondo l'attività dei cambiamenti chimici che stanno alla base dell'azione funzionale di quella parte.

I dettagli di questo meccanismo (l'accoppiamento neurovascolare) sono ancora in gran parte sconosciuti, sebbene il principio alla base sia utilizzato con successo nella maggior parte delle modalità di neuroimaging, inclusa la fMRI, che si basano su risposte emodinamiche all'attività neuronale.³⁷

L'aumento del flusso sanguigno correlato alla funzione neuronale è anche accompagnato da un aumento della concentrazione di ossiemoglobina in una particolare area "attivata" del cervello.

Questa è un'apparente contraddizione, come si sarebbe inizialmente pensato, poiché

ci si aspetta che un aumento della frazione di estrazione dell'ossigeno, associato ad un'elevata domanda metabolica dovuta all'attività neuronale, riduca la concentrazione tissutale di ossiemoglobina.

Infatti, l'ossigeno viene trasportato passivamente dall'interno dei globuli rossi al plasma, quindi allo spazio extravascolare (spazio interstiziale), allo spazio intracellulare e infine raggiunge l'interno dei mitocondri tramite un gradiente di pressione. Aumentare questo gradiente di pressione è necessario per aumentare la concentrazione locale di ossiemoglobina nel sangue. Di conseguenza, sebbene vi sia un aumento del consumo di ossigeno, questo è più che compensato da un aumento dell'apporto di ossigeno, causando un aumento del rapporto tra la concentrazione di tessuto di ossi/deossiemoglobina e portando a un segnale elevato nelle immagini BOLD.³⁸

Questi eventi legati ai fenomeni di accoppiamento neurovascolare sono parzialmente mescolati nel tempo, producendo un complesso segnale fMRI correlato allo stimolo neuronale: la funzione di risposta emodinamica (HRF).

L'effetto BOLD ha una sua evoluzione temporale, non è statico. Piuttosto è un processo dinamico che può essere modellato utilizzando funzioni matematiche, fornendo parametri diversi riguardo all'accoppiamento neurovascolare. Anche il BOLD è influenzato dal flusso sanguigno cerebrale e dal volume, e come tale non è un semplice parametro di misurazione. Il ricercatore deve essere consapevole di tale implicazione quando si associano i risultati di un esperimento fMRI con la sottesa fisiologia neuronale.

I primi momenti di elaborazione dello stimolo in una certa regione cerebrale sono accompagnati da un aumento transitorio della concentrazione di deossiemoglobina: il "dip" iniziale (questo effetto è considerato un potenziale mezzo per aumentare la specificità spaziale dell'effetto BOLD).

Dopo questa componente iniziale, il segnale MR evolve come descritto nel paragrafo precedente: si registra un aumento ed il rapporto ossi/deossi-emoglobina porta a un segnale MR elevato.

Questo aumento del segnale (l'effetto BOLD positivo) è proporzionale all'attività neurale sottostante e alla fine raggiunge un plateau se lo stimolo è mantenuto per un tempo sufficiente.

Dopo la cessazione dello stimolo, il segnale MR ritorna al livello basale, ed eventualmente scende ulteriormente: l'effetto "undershoot". Si crede questo effetto derivi dalla capacità del letto venoso (che causa il volume ematico regionale) di normalizzarsi a una velocità inferiore rispetto ai cambiamenti precedenti del flusso sanguigno, portando così a un livello relativamente alto di concentrazione di deossi-emoglobina.

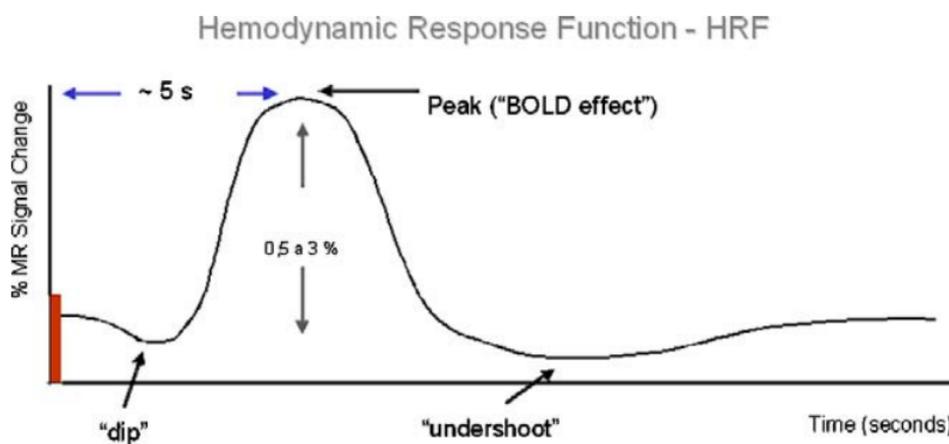


Figura 4 Funzione della risposta emodinamica da un ipotetico stimolo di bassa durata (barra rossa); il

BOLD effect raggiunge il suo plateau circa 3 secondi dalla comparsa dello stimolo.

L'implicazione pratica è che, utilizzando immagini BOLD, è possibile rilevare indirettamente l'aumento dell'attività neuronale nel momento in cui un soggetto esegue un determinato task, rispetto a un altro momento in cui tale task non viene eseguito. Il concetto di base della fMRI è che la persona all'interno dello scanner esegua una serie di compiti cognitivi mentre vengono raccolte immagini BOLD che rappresentano il cervello. Una serie di immagini che coprono l'intero cervello (un volume cerebrale) viene in genere acquisita ogni 2-3 s e (per aumentare la sensibilità) centinaia di volumi cerebrali vengono generalmente accumulati durante l'esecuzione di una scansione fMRI completa, della durata di circa 2-10 min.

L'intensità del segnale di ciascun pixel all'interno dell'immagine viene confrontata con un modello della risposta BOLD standardizzata: in questo modo qualsiasi cambiamento del segnale rilevato viene testato statisticamente per verificarne l'importanza, consentendo la registrazione di piccoli aumenti del segnale delle aree cerebrali correlate al comportamento.

La necessità di elaborazione statistica è dovuta alla difficoltà nel rilevare i cambiamenti del segnale, dell'ordine dell'1-5% (soprattutto quando misurato in uno scanner con una saldatura magnetica di 1,5 T, su uno sfondo di rumore fisiologico di entità simile).

La sensibilità BOLD è direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico, così che in un magnete da 3,0 T l'effetto BOLD dia tipicamente una variazione del segnale del 2-10%.

Questo è uno dei motivi per l'attuale domanda di sistemi RM con campo magnetico più elevato (sebbene si debba riconoscere che questa maggiore sensibilità può andare a scapito di un aumento degli artefatti e di altri inconvenienti).

I risultati sperimentali indicano che il segnale BOLD può essere stimato dai vasi più piccoli (quindi più vicini ai neuroni attivi) usando campi magnetici più intensi.

Per esempio, mentre circa il 70% del segnale BOLD deriva dai vasi maggiori in uno scanner da 1,5 tesla, circa il 70% deriva dai vasi minori in uno scanner da 4 tesla. Inoltre, l'entità del segnale BOLD varia circa in proporzione al quadrato dell'intensità del campo magnetico. Vi è stato evidentemente un aumento dell'attenzione nei confronti di scanner a campo più intenso, sia per migliorare la localizzazione delle misure, che per aumentare il segnale rilevabile.

Negli ultimi anni sono stati resi operativi scanner da 7 tesla e sono in sviluppo scanner sperimentali da 10 tesla.

In sintesi: il soggetto esegue un task nello scanner mentre le immagini BOLD dell'intero cervello vengono raccolte ogni 1–3 s.

Le immagini mostrano piccoli cambiamenti nei livelli di luminosità di alcune aree cerebrali (correlate ai cambiamenti della concentrazione di ossigeno nel sangue, che riflettono l'attività cerebrale) e le aree in cui la luminosità cambia rispetto al compito possono quindi essere determinate mediante analisi statistiche.

Incrementi del flusso sanguigno cerebrale, in proporzione superiori all'aumento del consumo d'ossigeno, porteranno ad un maggiore segnale BOLD; viceversa, diminuzioni nel flusso, di maggiore entità rispetto alle variazioni del consumo d'ossigeno, causeranno minore intensità del segnale BOLD.

2.3.2. Piano di acquisizione

Le immagini cerebrali vengono acquisite in un piano spaziale dipendente dall'area di interesse.

La maggior parte degli studi mira alla "copertura cerebrale completa" per campionare in maniera totale qualsiasi possibile area che risponda al task.

Altri studi mirano a regioni specifiche e in questo caso il piano di acquisizione è più importante. Mentre nel primo approccio si utilizzano acquisizioni parallele al piano bi-commissurale (una linea che collega la parte superiore della commessura anteriore alla parte inferiore della commessura posteriore), nel secondo caso si preferisce generalmente l'acquisizione coronale. Più in particolare, la regola pratica è acquisire i dati perpendicolarmente all'asse più lungo della struttura di interesse.

Ad esempio, per gli studi interessati alla formazione dell'ippocampo, è opportuno inclinare il piano di acquisizione perpendicolarmente all'asse dell'ippocampo.

Inoltre, la dimensione del voxel è molto importante (Merboldt, Fransson, Bruhn, & Frahm, 2001) e non solo dovrebbero essere regolati dalle dimensioni dell'area di interesse, ma dovrebbero anche mirare a ridurre gli artefatti dell'immagine. Un particolare tipo di distorsione dell'immagine è l'artefatto di suscettibilità: aree vicine a strutture ossee piene d'aria (dove le caratteristiche magnetiche sono molto diverse da quelle del parenchima cerebrale adiacente), come i lobi frontali basali, nonché strutture temporali basali e mesiali sono particolarmente colpiti. Ridurre la dimensione del voxel è uno dei modi per ridurre gli artefatti di suscettibilità.

Si stanno via via raggiungendo dimensioni dei voxel submillimetriche e una copertura cerebrale completa.

2.3.3. fMRI con Task

Per definizione il task cognitivo è un insieme di metodi per suscitare, spiegare e rappresentare i processi mentali coinvolti nell'esecuzione di un compito. Redding (1989) ha definito CTA (Cognitive Task Analysis) come la determinazione dei processi mentali e delle abilità necessarie per svolgere un compito ad alti livelli di competenza e dei cambiamenti che si verificano man mano che le abilità si sviluppano. Questa definizione inquadra la CTA come un'indagine sui processi e le abilità mentali e sottolinea l'esperienza che è stata raggiunta o è in fase di sviluppo.³⁹

Nei paradigmi di attivazione, sono tipicamente misurate le risposte a due o più compiti che vengono assegnati durante una serie di scansioni condotte in una singola seduta di sperimentazione. Si ritiene che le differenze a livello regionale nel segnale misurato durante i vari compiti riflettano le differenze nell'attività neuronale locale associata allo svolgimento di quei compiti. Tali differenze regionali possono essere determinate in vari modi. Nella maggior parte degli esperimenti di neuroimaging si usa un metodo chiamato 'sottrazione' per individuare le regioni di variazione emodinamica tra due diversi compiti. I paradigmi di sottrazione possono impiegare il confronto diretto tra il compito bersaglio e il compito di comparazione, rivelando le regioni differenzialmente attivate dai due, o alternativamente ciascun compito di interesse può essere confrontato con gli altri rispetto a un comune compito di base, che rivela sia le analogie sia le differenze tra i vari compiti.

Le immagini mediate e normalizzate di una condizione di base o di comparazione vengono sottratte dalle immagini mediate e normalizzate di un compito bersaglio: le regioni a intensità positiva nell'immagine risultante riflettono le regioni cerebrali maggiormente attive nel compito bersaglio; le regioni a intensità negativa riflettono quelle maggiormente attive nel compito di comparazione. Le differenze nell'attivazione locale tra le diverse condizioni di scansione si possono attribuire alle differenze tra i compiti svolti. Le implicazioni della sottrazione di immagine non possono andare oltre, in quanto essa è solo un mezzo in grado di rilevare le differenze di attività tra due condizioni diverse.⁴⁰

2.3.4. Strategie di analisi dell'immagine

La scelta del metodo di analisi dell'immagine per la fMRI è fondamentale definita dall'ipotesi dello sperimentatore. C'è una moltitudine di pacchetti software disponibili da diversi laboratori. I vantaggi di un approccio sono spesso molto specifici per un gruppo di questioni scientifiche (es. esplorativo vs. guidato da ipotesi, specifico della popolazione vs. altamente generalizzabile) e spesso l'approccio di analisi per un esperimento non è la scelta migliore per un altro tipo di studio. Molti pacchetti software sono ora disponibili su Internet (*ad esempio FSL al <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>; XBAM al <http://www.brainmap.co.uk>; Brain Voyager al <http://www.brainvoyager.de>; SPM al <http://www.Wl.ion.usl.ac.uk/spm>; AFNI al <http://afni.nimh.nih.gov/afni>*).

Inutile dire che non c'è consenso in letteratura sul "metodo migliore per l'analisi delle immagini fMRI", principalmente a causa della flessibilità del metodo che consente approcci diversi. Sebbene questo fatto sia all'origine della difficoltà riscontrata dai ricercatori quando cercano di confrontare i risultati, è anche possibile utilizzare dati originali e quindi sottoporre studi diversi alla stessa semplificazione di analisi utilizzando un software particolare.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio mira ad individuare differenze neurofisiologiche tra individui con caratteri temperamentali diversi. Nello specifico si vanno a ricercare differenze attraverso la raccolta di scansioni fMRI con task di cognizione sociale.

L'importanza di tale ricerca risiede nel concetto precedentemente descritto, per cui esiste un continuum di manifestazioni cliniche tra pazienti con temperamenti, soprattutto ciclotimici ed ipertimici, e lo spettro bipolare.

Non tutti i pazienti con tali temperamenti, andranno a sviluppare un disturbo dello spettro bipolare, e, viceversa, non tutti i pazienti con BD sono associati a questi temperamenti. Per questo è importante capire se vi siano delle relazioni o dei caratteri anticipatori tra queste due condizioni.

Inoltre, il riconoscimento dei circuiti neuronali coinvolti in alcune patologie può aiutare ad identificare nuove proposte terapeutiche.

Nella prima parte dello studio sono state raccolte scansioni fMRI di un campione, durante l'esecuzione di un task di cognizione sociale, in modo da riconoscere le aree ToM degli individui, per poterle studiare successivamente.

Nella seconda parte dello studio abbiamo eseguito un test a questionario (TEMPS-M) in modo da poter riconoscere nei diversi soggetti i diversi livelli dei domini temperamentali.

Infine, abbiamo valutato la correlazione di determinati tratti temperamentali con l'attivazione neurale evidenziata durante la raccolta di scansione fMRI con task di cognizione sociale.

4. MATERIALI E METODI

4.1. PARTECIPANTI

Lo studio è stato condotto su 30 soggetti nativi e madrelingua italiani, destrimani, senza evidenti, né riportati, disturbi o limitazioni della vista. In questo gruppo è stata condotta una raccolta di scansioni fMRI con task associato che sono state successivamente elaborate per costruire una maschera di attivazione task specifica. Successivamente, 24 di questi partecipanti sono stati sottoposti al questionario TEMPS-M, permettendoci di incrociare i dati di questi due livelli di indagini.

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione, nella selezione dei partecipanti:

- storia di abuso di sostanze o dipendenze (esclusa la nicotina)
- traumi alla testa con perdita di coscienza
- affezione a patologie mediche o neurologiche
- affezione a disturbi di personalità
- presenza di menomazioni intellettive
- presenza qualsiasi controindicazione alla MRI
- eccessiva mobilità della testa durante l'MRI

Di questi 24 soggetti, 9 erano maschi e 15 femmine, mentre l'età era compresa dai 19 ai 33 anni, con media di 26,17 anni e mediana di 25,5 anni.

Tutti i partecipanti alla ricerca hanno fornito consenso informato scritto riguardante lo studio, che è stato approvato dall' UNIPRM750v1 (Institutional Review Board of the University of Parma) e condotto in accordo con i principi espressi dalla Dichiarazione di Helsinki.

4.2. STRUMENTI DI VALUTAZIONE

4.2.1. TEMPS-M

La versione breve del TEMPS-M è composta da 35 item su una scala Likert a cinque punti che va da 1 a 5 (1 = “per niente”; 2= “poco”; 3= “moderatamente”; 4= “molto”; 5 “moltissimo”). Come per le altre scale, gli item valutano i cinque diversi temperamenti: depressivo, ciclotomico, ipertimico, irritabile e ansioso.

	Depressive temp.	Cyclothymic temp.	Hyperthymic temp.	Irritable temp.	Anxious temp.
temp1	0.64				
temp2	0.63				
temp3	0.64				
temp4	0.66				
temp5	0.69				
temp6	0.75				
temp7	0.75				
temp8		0.71			
temp9		0.68			
temp10		0.74			
temp11		0.79			
temp12		0.64			
temp13		0.68			
temp14		0.56			
temp15			0.62		
temp16			0.74		
temp17			0.65		
temp18			0.64		
temp19			0.74		
temp20			0.67		
temp21			0.68		
temp22				0.60	
temp23				0.69	
temp24				0.73	
temp25				0.71	
temp26				0.65	
temp27				0.59	
temp28				0.57	
temp29					0.54
temp30					0.69
temp31					0.71
temp32					0.70
temp33					0.49
temp34					0.55
temp35					0.53

Note: factor loadings < 0.30 have been omitted.

Tabella 5 : Risultati fattoriali per i 5 domini TEMPS-M dopo rotazione Varimax

4.2.2. Animazione di Frith-Happè

Come abbiamo già spiegato nel capitolo --- il Frith–Happé Animations Test consiste in due triangoli che interagiscono in uno dei tre modi seguenti:

- andare alla deriva o rimbalzare come oggetti (condizione casuale)
- rispondere al comportamento dell'altro (diretto all'obiettivo; GD)
- rispondere agli stati mentali reciproci (ToM).

Per il presente studio abbiamo selezionato esclusivamente due tipi di interazione: la condizione casuale (Random) e la risposta a stati mentali (ToM).

I soggetti vengono istruiti prima della scansione e gli vengono forniti loro esempi pratici dei due tipi di animazioni. Prima della scansione, è stato accertato che il soggetto potesse guardare comodamente le animazioni.

4.3. fMRI

Tutte le immagini MRI sono state acquisite su uno scanner 3.0 T (GE Discovery MR750, ASL di Parma).

Per ciascun soggetto, le immagini strutturali pesate in T1 sono state acquisite mediante sequenza 3D-MPRAGE con i seguenti parametri: TR = 9700 ms, TE = 3,97 ms, FOV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, dimensione voxel = $0,5 \times 0,5 \times 0,9 \text{ mm}^3$.

La scansione fMRI è stata eseguita utilizzando una sequenza di imaging ecoplanare gradiente (GE-EPI) con i seguenti parametri: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, angolo di ribaltamento = 90° , FOV = $240 \times 240 \text{ mm}^2$, dimensione voxel = $3,2 \times 3,2 \times 3,5 \text{ mm}^3$. La scansione dell'attività di interazione sociale comprendeva 338 volumi per ogni esecuzione.

4.3.1. Analisi dati fMRI

Una volta raccolte le immagini grezze, perché siano utili a ricercare il tipo di informazioni necessarie allo studio è necessario un lungo processo di analisi.

A tale scopo è stato utilizzato il programma SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*) generalmente utilizzato per il processo di *spatial normalization* effettuato prima delle analisi statistiche sul campione. Queste ultime, nel nostro caso, sono state determinate dal disegno di studio che contempla un solo gruppo di soggetti.

Nell'analisi dati dell'fMRI sono stati effettuati:

1. diverse operazioni di preprocessing
2. analisi di primo livello sui singoli soggetti
3. analisi di secondo livello, con lo scopo di evidenziare l'attivazione a livello del gruppo.

Preprocessing

Il preprocessing è una pratica fondamentale per la lettura e l'interpretazione corretta delle scansioni ottenute con l'fMRI in quanto permette non solo di eliminare eventuali artefatti creati nella procedura di imaging, ma anche di standardizzare i risultati ottenuti, in modo da consentire una comparazione tra immagini registrate da diversi pazienti.

La Figura 5 illustra i passaggi all'interno della pipeline di preelaborazione fMRI. I singoli passaggi sono discussi di seguito.

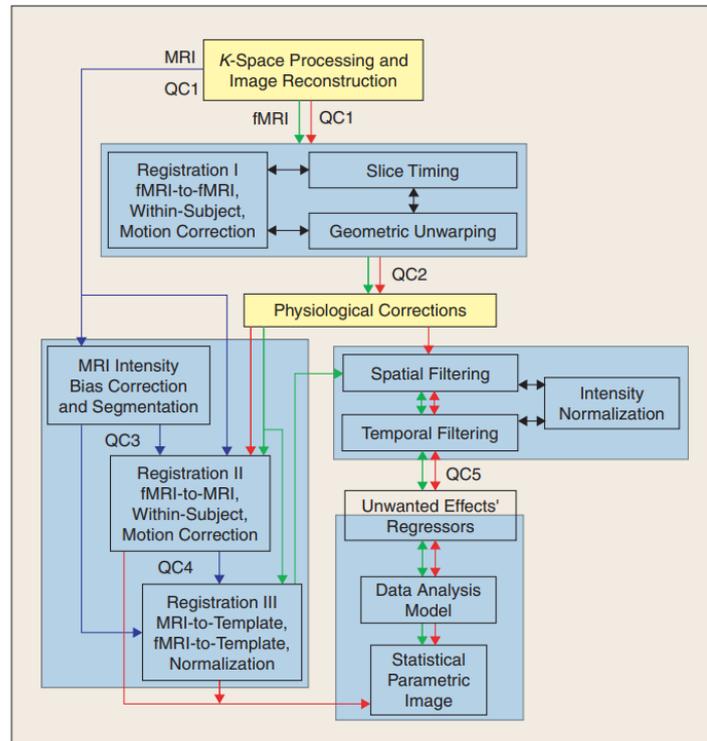


Figura 5: Schematizzazione delle diverse fasi di preprocessamento fMRI; QC=Quality Control

Controllo qualità

Questa prima fase è forse la più critica e incarna il principio generale secondo cui è fondamentale esaminare i dati dell'immagine grezza utilizzando strumenti di visualizzazione/rilevamento, ad esempio quelli forniti nei principali pacchetti software. L'esecuzione di QC1 è fondamentale per evitare di eseguire intere pipeline di preelaborazione e analisi dei dati su dati di scarsa qualità.

Sfortunatamente, poiché i volumi di immagini fMRI tridimensionali, o scansioni, vengono in genere raccolti singolarmente (una fetta di immagine bidimensionale alla volta), sono suscettibili ad artefatti di singole sezioni a causa di errori di temporizzazione e picchi di radiofrequenza.

Non è raro su alcuni scanner vedere una o più sezioni in un singolo volume di immagine che presentano una qualche forma di artefatto dell'immagine mentre la maggior parte delle sezioni è di buona qualità.

I principali pacchetti software hanno tutti implementato visualizzatori cine con i quali è possibile rivedere rapidamente molte sezioni, per rilevare anomalie. Questa rassegna viene settata con sensibilità “a vista d’occhio”, ed eseguita esplorando la struttura spazio-temporale delle serie temporali multivariate per i dati di ciascun soggetto.

Un altro problema critico del controllo qualità è l'orientamento dell'immagine, in particolare l'identificazione assoluta degli emisferi sinistro e destro del cervello in un volume di immagine fMRI. Questo problema è quasi impossibile da risolvere a posteriori a causa della simmetria sinistra-destra dei cervelli normali.

Quando si imposta una nuova pipeline di elaborazione fMRI o si modifica qualsiasi elemento in essa, è necessario testare nuovamente la pipeline con un'immagine fantasma contenente etichette assolute sinistra-destra.

Ci sono due convenzioni di visualizzazione delle immagini nell'uso medico: radiologico o LAS (cervello sinistro = +x; cervello anteriore = +y; cervello superiore = +z) e neurologico o RAS (cervello destro = +x; AS è lo stesso descritto per LAS). Queste convenzioni si sono evolute perché ai radiologi viene insegnato a visualizzare le immagini con scambio sinistra-destra come se osservassero un soggetto supino dai piedi (cioè, l'immagine sinistra è il soggetto a destra) e i neurologi mantengono l'orientamento sinistra-destra di un soggetto come se osservassero dalla testa (cioè, l'immagine a sinistra è il soggetto a sinistra). Il formato di file fMRI più comune, ANALYZE presuppone una convenzione LAS e non supporta formalmente la convenzione RAS neurologica.

Registrazione I: fMRI-fMRI, Slice-Temporizzazione e Distorsione geometrica

Supponendo che le immagini ricostruite superino il controllo di qualità, il passaggio successivo consiste nell'allineare spazialmente i voxel attraverso i volumi di immagini fMRI raccolti in sequenza. Ciò garantisce che la serie temporale di ogni voxel sia una rappresentazione accurata della serie temporale BOLD per un voxel in una posizione spaziale costante nel cervello.

Le principali fonti di imprecisioni nelle serie temporali sono:

- movimento della testa fisica. Il movimento fisico della testa non può essere completamente eliminato durante la scansione, ma può essere considerevolmente ridotto con un uso attento delle tecniche di immobilizzazione della testa quando si posiziona il soggetto nello scanner. Si può persino arrivare ad un addestramento in un simulatore di risonanza magnetica per abituare il soggetto all'ambiente di scansione.
- differenze di temporizzazione all'interno del volume distorsioni geometriche dovute a disomogeneità del campo magnetico causate da effetti di suscettibilità. Gli artefatti di suscettibilità sono causati dal cambiamento relativamente grande nell'intensità del campo magnetico locale che si verifica in corrispondenza di un confine tra materiali con proprietà di suscettibilità magnetica molto diverse, ad esempio un confine tra aria o tessuto osseo nel cervello.
- artefatti di movimento residuo lasciati da tecniche di correzione standard del movimento.

Cost functions

Una Cost function misura la somiglianza di ciascun volume di immagine in una serie storica con un volume di riferimento, solitamente scelto come una delle scansioni nella serie storica, ad esempio il primo volume o il volume medio.

La Cost function viene utilizzata per determinare quando un algoritmo ha generato volumi sufficientemente simili per fornire stime ottimali delle sei variabili di movimento del corpo rigido (tre rotazioni e tre traslazioni). Molte delle differenze tra gli algoritmi riguardano la scelta di una funzione di costo e le strategie di ottimizzazione implementate per iterare su un minimo globale, anziché locale. È chiaro da tempo che le cost functions basate sull'intensità superano gli approcci basati su landmark e fiducial-marker

Interpolazione

Utilizzando tecniche di interpolazione, vengono creati nuovi valori (cioè ricampionati) in nuove posizioni spaziali.

Questo viene fatto usando le sei variabili di movimento misurate per definire una funzione di interpolazione come una combinazione matematica dei valori voxel originali nelle vicinanze spaziali delle nuove posizioni.

Il tipo di schema di interpolazione utilizzato rappresenta un compromesso tra errori di interpolazione residui e velocità. Lo schema ideale per eseguire queste interpolazioni su immagini a banda limitata, senza introdurre artefatti, è l'interpolazione di Fourier.

Nel dominio spaziale, ciò equivale all'interpolazione full-sinc, che utilizza ogni voxel nell'immagine per calcolare ogni nuovo valore di voxel, una procedura molto lenta e impraticabile per le immagini 3D. Per aumentare la velocità del processo, viene spesso utilizzato un sinc troncato che richiede valori solo dalle vicinanze locali della nuova posizione del voxel.

Slice timing

Il secondo problema che causa imprecisioni nelle serie temporali è la raccolta sequenziale di sezioni all'interno di ciascun volume, ovvero la temporizzazione delle sezioni. Mentre un nuovo volume può essere raccolto ogni 2–3 s (definito dalla cosiddetta acquisizione TR), le singole fette vengono raccolte in sequenza durante questo periodo di tempo, a volte in modo interfogliato (cioè tutte le fette dispari vengono raccolte per prime seguite da tutte le fette pari).

Per le consuete acquisizioni sequenziali ascendenti o discendenti, l'ultima fetta viene raccolta quasi un TR dopo la prima fetta e con acquisizioni interfogliate, le fette adiacenti vengono raccolte a un TR/2 completo a parte. La correzione del tempo di fetta utilizza l'interpolazione tra la stessa fetta e voxel in TR di acquisizione vicini per stimare il segnale che sarebbe stato ottenuto se le fette fossero state acquisite contemporaneamente.

Il punto temporale interpolato viene generalmente scelto come tempo $TR/2$ per ridurre al minimo gli errori relativi su ciascun TR.

Artefatti di suscettibilità

La terza causa di imprecisioni dovute al movimento (nelle serie temporali di voxel) è l'interazione tra movimento della testa e le disomogeneità del campo magnetico.

Questa è principalmente causata dai gradienti di suscettibilità magnetica del tessuto osseo e dell'aria, particolarmente evidente ad intensità di campo elevate. Esistono numerosi schemi di acquisizione, diretti a ridurre questo artefatto, inclusi lo shimming del gradiente statico e sequenze di impulsi modificate, ma nelle immagini fMRI in genere rimane un'apprezzabile distorsione dell'immagine.

Tali gradienti di suscettibilità sono più evidenti nei lobi frontali e temporali con i seni ossei pieni d'aria, che causano gravi artefatti nelle misurazioni dei lobi orbito-frontali del cervello.

L'effetto può essere in qualche modo ridotto acquisendo voxel più piccoli per limitare la variazione del gradiente per voxel, ma ciò comporta compromessi tra un maggiore tempo di scansione e una riduzione del segnale rumore/voxel.

Artefatti del movimento residuo e movimento correlato allo stimolo

Le ultime cause di errori dipendenti dal movimento, che ci manca enunciare, sono gli artefatti del movimento residuo e il movimento correlato allo stimolo.

È assodato che la tecnica di ricampionamento, utilizzando variabili di trasformazione del corpo rigido, risulta insufficiente per rimuovere tutti gli effetti di movimento dalle serie temporali fMRI.

Friston e colleghi hanno suggerito che ciò sia dovuto agli effetti della storia di spin, mentre Woods e colleghi invece hanno notato che "l'artefatto correlato al movimento è comunemente la più grande

fonte di varianza globale nel set di dati corretti dal movimento stesso" e ha suggerito che questi effetti fossero molto probabilmente dovuti ad interpolazioni residue.

Tutti questi ricercatori hanno proposto di rimuovere questi effetti di movimento rimanenti eseguendo un'analisi GLM utilizzando stime di movimento residuo come regressori di effetti indesiderati.

Correzione del bias di intensità

I volumi MRI strutturali tendono ad avere intensità tissutali non uniformi, in particolare a campi più elevati, a causa dei profili di sensibilità di forma non uniforme delle bobine a radiofrequenza utilizzate per trasmettere e ricevere il segnale negli scanner MRI.

Diffomità significative possono falsare i risultati degli algoritmi che utilizzano intensità di immagine (ad es. segmentazione e registrazione) nelle loro funzioni di costo e dovrebbero essere corrette.

È stata sviluppata una varietà di algoritmi per correggere le non uniformità di intensità e vengono continuamente sviluppati nuovi approcci, con un'enfasi sulla correzione in presenza di atrofia da demenza e invecchiamento e studi longitudinali sui cambiamenti strutturali su tempo.

Spatial filtering

L'importanza di misurare e manipolare le correlazioni spaziali delle neuroimmagini funzionali è stata ampiamente studiata, e l'impatto drammatico che un piccolo livellamento spaziale può avere sulla potenza di rilevamento del segnale in fMRI dovrebbe essere considerato attentamente quando si specifica una pipeline di preelaborazione.

La fase di spatial filtering viene posta prima del filtraggio temporale e dei regressori degli effetti indesiderati per migliorare le stime variabili all'interno di queste fasi.

Lo scopo del spatial filtering è quello di agire sulle correzioni per evitare di spalmare grandi sorgenti di rumore fisiologico locale nel tessuto circostante.

Risultati recenti supportano le impostazioni predefinite del kernel di smoothing gaussiano di 1–2 voxel FWHM nei pacchetti software principali e indicano che lo smoothing spaziale è una delle scelte di preelaborazione più influenti rispetto ad altri passaggi.

Un approccio di analisi relativo allo spatial smoothin è la definizione e l'estrazione di valori medi di voxel in regioni o volumi di interesse (ROI o VOI), che possono essere definiti anatomicamente o funzionalmente. Questo approccio all'estrazione e all'analisi dei dati è stato sviluppato e ampiamente utilizzato nella comunità PET negli anni '80 e all'inizio degli anni '90 prima dello sviluppo di tecniche di analisi basate su voxel e sta diventando più comune per l'analisi fMRI.

Temporal filtering

Il filtraggio temporale mira a rimuovere o attenuare le frequenze all'interno del segnale grezzo, che non sono di interesse. Questo può migliorare sostanzialmente l'SNR. La cosa difficile è decidere quali frequenze sono di interesse e quali sono il rumore.

Il filtro più utilizzato a questo scopo è il filtro high-pass:

- Filtri High-pass; I filtri high-pass tagliano le frequenze al di sotto di una certa soglia che ovviamente dev'essere il più bassa possibile. Poiché in fMRI, il rumore è espresso in modo sproporzionato nelle basse frequenze, il filtraggio high-pass può anche aiutare a sbiancare il rumore di fondo, aiutando a soddisfare le ipotesi GLM.

Una regola pratica (ampiamente utilizzata) consiste nell'utilizzare un high-pass di 2-3 volte la frequenza delle attività nella fMRI basata sulle attività. L'impostazione predefinita nei software varia tra 100 e 128 sec, il che è appropriata per una durata di prova compresa tra 8-45 sec.

4.3.2. Analisi di primo livello

L'obiettivo dell'analisi di primo livello è quello di elaborare i dati di imaging, in modo da evidenziare le zone attivate specificatamente dal *task* in ogni singolo soggetto.

Questa elaborazione viene effettuata attraverso un programma già enunciato in precedenza: il GLM (*General Linear model*), che è preso come riferimento in quasi tutte le aree del neuroimaging per la modellazione e la verifica di ipotesi statistiche. Il suo largo utilizzo è dovuto alla sua grande flessibilità.

Fondamentalmente, il GLM è un modo per modellare un segnale osservato in termini di una o più variabili esplicative, note anche come regressori. Per "segnale" ci si può riferire alle serie temporali derivanti da un esperimento di imaging, ad esempio una serie temporale BOLD in un dato voxel cerebrale, oppure una serie di misurazioni associate a individui in un gruppo, ad esempio, lo spessore corticale in diversi pazienti a un data posizione anatomica.

Il GLM è fondamentalmente un modello lineare, il che significa che può scalare i regressori e sommarli per spiegare al meglio i dati. Questo non equivale a dire che può modellare solo linee rette, poiché molti GLM implicano relazioni più complesse. Ciò che rimane lineare è come i regressori possono essere combinati insieme per spiegare i dati.

Per determinare quale sia il miglior valore del parametro di ridimensionamento, il GLM esamina la differenza tra i dati e il regressore in scala (il modello adattato). Questa differenza è nota come errore residuo, o più concisamente solo come residuo. In forma di equazione il GLM può essere espresso come:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

dove Y rappresenta i dati (nel nostro caso il segnale BOLD misurato in funzione tempo), X rappresenta il regressore, β rappresenta il parametro di scala e ε rappresenta gli errori residui.

In questo caso i dati rappresentano una serie temporale, presa da un voxel per un singolo GLM. Questo viene ripetuto per ogni voxel, costruendo un'immagine dei risultati, un voxel alla volta (come illustrato nella figura). I regressori sono solitamente le risposte previste (il segnale MRI atteso risultante dall'attività neuronale) che si riferisce alla tempistica degli stimoli (ad esempio, un progetto correlato all'evento)

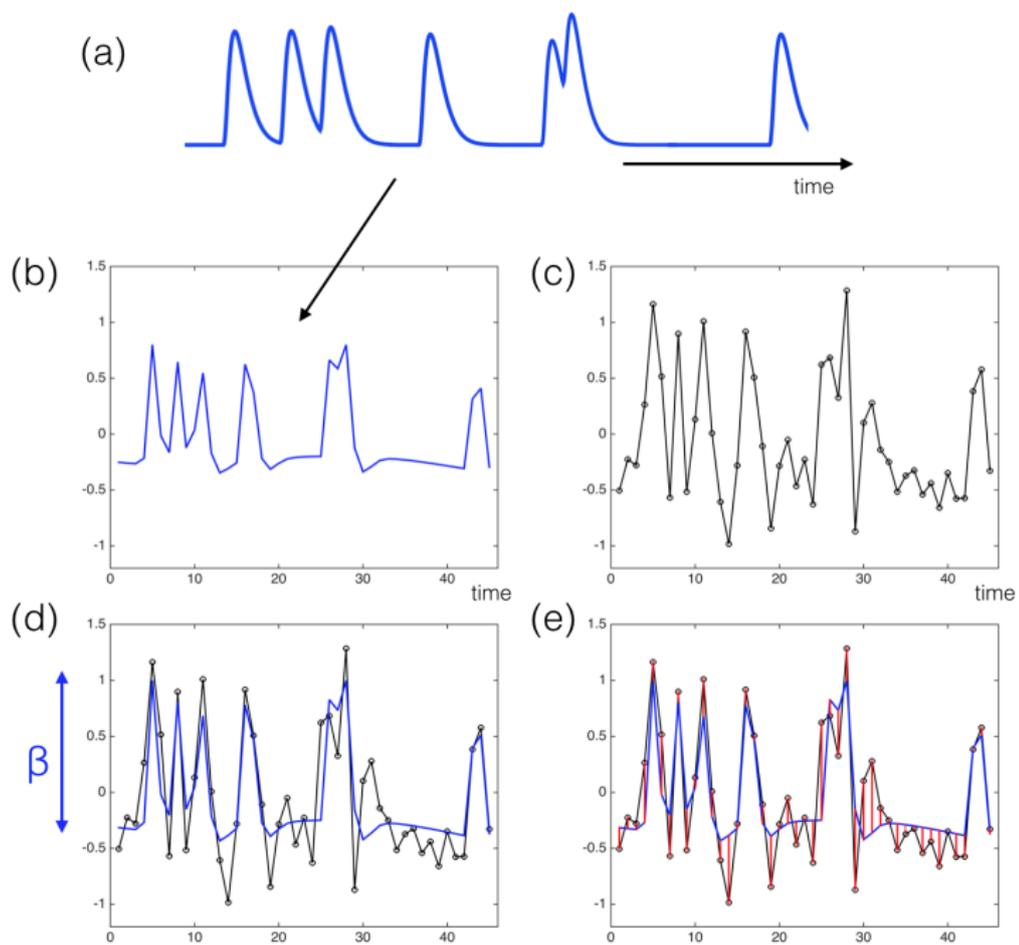


Figura 6 Applicazione del GLM a serie temporali, da Jenkinson et al.⁴¹

In (a) mostriamo un esempio di una risposta prevista (tenendo conto della funzione di risposta emodinamica) per una porzione di un progetto correlato agli eventi (sette eventi discreti) ad alta risoluzione temporale. In (b) mostriamo la stessa risposta prevista, ma campionata a una risoluzione temporale molto più bassa, per corrispondere a quella dei dati fMRI. In (c) mostriamo un pattern di segnale, ottenuto sperimentalmente. Il processo di adattamento GLM è mostrato in (d) ed (e), dove la risposta prevista (cioè il regressore - mostrato in blu) è scalata da un parametro, β , per abbinare i dati. Il "best fit" si verifica quando i residui (mostrati in rosso, ovvero la differenza tra i dati e il modello adattato) sono ridotti al minimo.

La maggior parte dei GLM applicati ad fMRI però contiene più di un regressore. In questo caso, esiste un parametro di ridimensionamento per ogni regressore e l'adattamento del modello consiste nell'aggiunta di tutti i regressori in scala: questo è un modello di regressione multipla. La minimizzazione dell'errore residuo in questo caso richiede di trovare i valori migliori per tutti i parametri di scalatura separati. Ad esempio, con tre regressori il GLM può essere scritto come:

$$Y = X_1 \beta_1 + X_2 \beta_2 + X_3 \beta_3 + \epsilon,$$

e l'adattamento del modello viene determinato trovando i valori migliori per β_1 , β_2 e β_3 .

Quando applichiamo l'analisi GLM ad una serie di dati, la regressione viene effettuata separatamente per ogni voxel, pertanto è definita *voxelwise analysis*.

Il risultato di una regressione multipla sull'intero cervello è una mappa dei valori β in ogni voxel per ogni singolo regressore.

Con il GLM questi valori possono essere calcolati rapidamente e facilmente utilizzando la matematica delle matrici, ma non è necessario conoscere i dettagli di come questo viene fatto per utilizzare il GLM in modo efficace.

Da qui si prosegue con l'analisi statistica di verifica delle ipotesi, in cui l'assunzione che non vi sia alcun segnale relativo a un dato regressore è nota come ipotesi nulla: se è stato misurato un segnale, questo è attribuibile all'errore.

Dal GLM si desume la t-statistica, ovvero il rapporto tra β ed il suo errore standard. Questa è confrontata con la distribuzione della t-statistica che ci aspetteremmo se fosse vera H_0 , (che assumerebbe la forma di una gaussiana con media 0).

Se l'effetto del regressore sui dati è rilevante, la t-statistica tenderà ad aumentare; oltre ad un certo margine la probabilità che derivi da H_0 viene rifiutata. In vari campi, questo margine è *l'intervallo di confidenza*, che può essere calcolato dai dati e dal modello; nell'imaging, tuttavia, tendiamo a preferire i *valori t* poiché sono più facili da visualizzare sotto forma di mappe statistiche; gli intervalli di confidenza e i valori t forniscono all'incirca le stesse informazioni riguardo al fatto che le ipotesi nulle debbano essere rifiutate o mantenute.

Per consuetudine si rifiuta l'ipotesi nulla se il p value è ≥ 0.05 , ossia se la probabilità che il segnale derivi dalla distribuzione di H_0 è inferiore a 5%.

Poiché l'oggetto dell'analisi sono circa 100000 voxel, ponendo che siano tutti con $p=0.05$, i falsi positivi (che derivano effettivamente dalla distribuzione H_0) sarebbero approssimativamente 5000.

Ciò causa un grave problema per il tasso di falsi positivi, poiché attenersi a un tasso di falsi positivi di 0,05 per ogni test isolato comporterebbe molte migliaia di falsi positivi in tutto il cervello.

Pertanto, è necessaria un'ulteriore correzione al tasso di falsi positivi per tenere conto dell'elevato numero di test, ovvero la correzione di test multipli (spesso chiamata anche, in modo alquanto impreciso, correzione di confronti multipli).

Una delle più utilizzate, per quanto estremamente conservativa, è la correzione di Bonferroni o Family Wise Error (FWE), la quale considera il numero di test effettuati: la soglia di significatività viene divisa per il numero totale di voxel. La conservatività di tale processo aumenta se è presente un numero elevato di test e/o se le statistiche del test sono correlate positivamente.

La correzione ha il costo di aumentare la probabilità di produrre falsi negativi, cioè di ridurre il potere statistico. Non esiste un consenso definitivo e i risultati dei test corretti possono variare a seconda del numero di test inclusi nella famiglia delle ipotesi (anche se tali critiche si applicano al controllo FWER in generale e non sono specifiche della correzione Bonferroni).

Avremo quindi:

$$p_{FWE} = \frac{p}{n_{\text{voxel}}} = \frac{0,05}{100000} = 0,0000005$$

Abbiamo preso in considerazione la domanda se esista un effetto β_n correlato a un regressore X_n , ossia se $\beta_n \neq 0$, ma lo stesso paradigma può essere applicato se la questione d'interesse è la differenza tra il segnale correlato a due regressori X_n e X_m , ossia $\beta_n > \beta_m$. In questo caso la t-statistic di β_n andrà confrontata con la distribuzione della t-statistic attesa con H_0 , la cui media è il valore di β_m .

4.3.3. Analisi di secondo livello

L'obiettivo dell'analisi di secondo livello è quello di evidenziare le zone attivate dal task in maniera statisticamente significativa nell'intero gruppo.

A tale scopo viene utilizzato nuovamente GLM, sostituendo però β con la media dei valori misurati nei vari soggetti $\bar{\beta}$. Da qui si procede valutando separatamente ogni voxel.

Applichiamo un one-sample t-test: H_0 in questo caso è l'assenza di un'effettiva attivazione del voxel all'interno del gruppo. Se un segnale è evidenziato, è da attribuirsi a variazioni casuali all'interno della popolazione. Formalmente:

$$t = \frac{\bar{\beta}_n - \bar{\beta}_{H_0}}{s/\sqrt{n}} = \frac{\bar{\beta}_n}{s/\sqrt{n}}$$

dove s è la deviazione standard tra i campioni, n è il numero di campioni. Se invece H_0 è l'assenza di una differenza tra l'attivazione correlata a due diversi regressori, la formula avrà quest'aspetto:

$$t = \frac{\bar{\beta}_n - \bar{\beta}_m}{s/\sqrt{n}}$$

Il valore di t ed il relativo p value rispondono alla domanda riguardo a quanto sia probabile che il valore medio ottenuto derivi dalla distribuzione sotto H_0 e sia pertanto un effetto della varianza del campione e, verosimilmente, della popolazione. Al termine di questa operazione otteniamo una singola t-map per l'intero gruppo che evidenzia le aree in cui la differenza di attivazione è statisticamente significativa.

5.RISULTATI

5.1. TEMPS

Dei 30 soggetti raccolti dallo studio, in 24 vi è stata la possibilità di eseguire l'autoquestionario TEMPS-M, per la valutazione dei valori di temperamento, raccolti in SOMMA D (Depressivo), SOMMA C (Ciclotimico), SOMMA H (Ipertimico), SOMMA I (Irritabile), SOMMA A (Ansioso).

I risultati ottenuti dal nostro campione sono stati elaborati nella seguente colonna

TEMPS-M	min	MAX	MEDIA	MEDIANA	DS
SOMMA D	7	26	14,66	13	4,8
SOMMA C	7	26	13	11	5,5
SOMMA H	15	30	21,9	21,5	4
SOMMA I	7	24	12,87	12,5	4
SOMMA A	7	29	14,75	13	6

Tabella 5: indici relativi ai risultati di TEMPS-M; DS=Deviazione Standard

Di seguito invece, nella figura 6 sono stati costruiti gli istogrammi e le densità di probabilità.

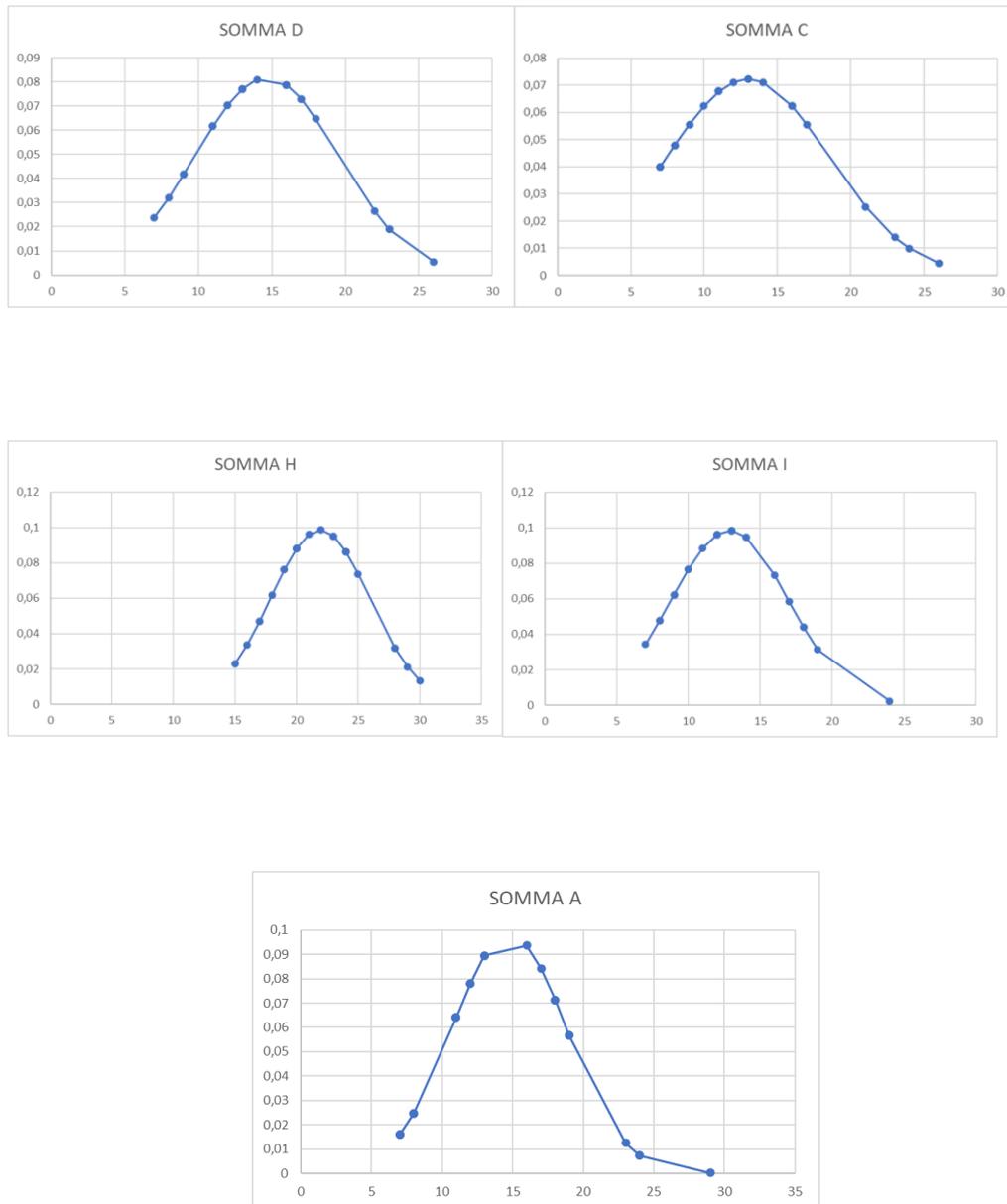


Figura 7: Istogrammi e densità di probabilità dei punteggi ottenuti nelle dimensioni della TEMPS-M

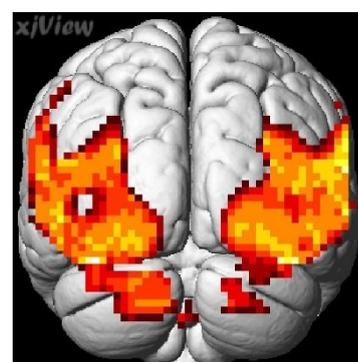
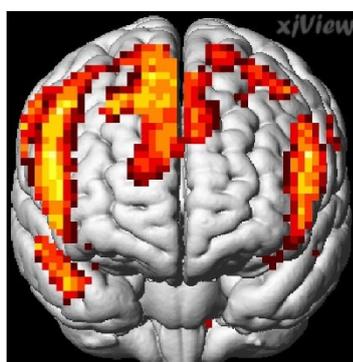
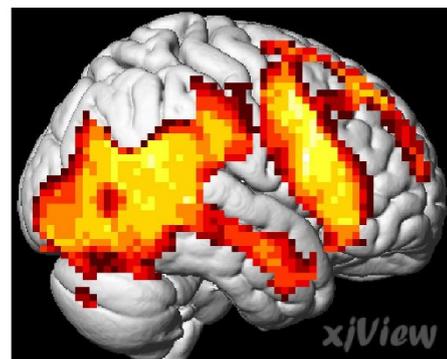
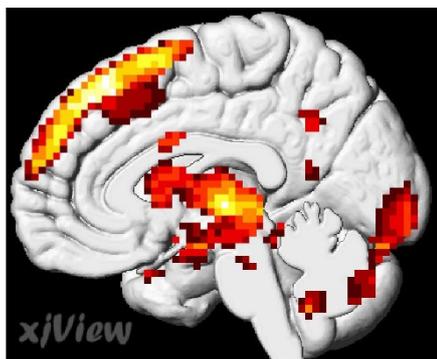
È possibile valutare che tali curve, possono essere approssimate ad una distribuzione normale, il che ci permette di inferire in maniera più sicura sulla popolazione generale.

5.2. Studio neuroimaging con fMRI

Le analisi di secondo livello che abbiamo condotto sui 30 soggetti dello studio con fMRI + task, hanno evidenziato un contrasto tra le scansioni raccolte durante le animazioni *Random*, contro le scansioni raccolte durante le animazioni *Social*.

In figura 8 sono rappresentate le aree attivate con $p < 0,05$ e sono state identificate:

- TPJ e corteccia sub-girale del lobi temporali, maggiormente a destra
- STS e giro temporale medio, più estesamente a destra
- aree premotorie e prefrontali, più estesamente a destra
- aree infero-laterali dei poli occipitali bilaterali
- talamo



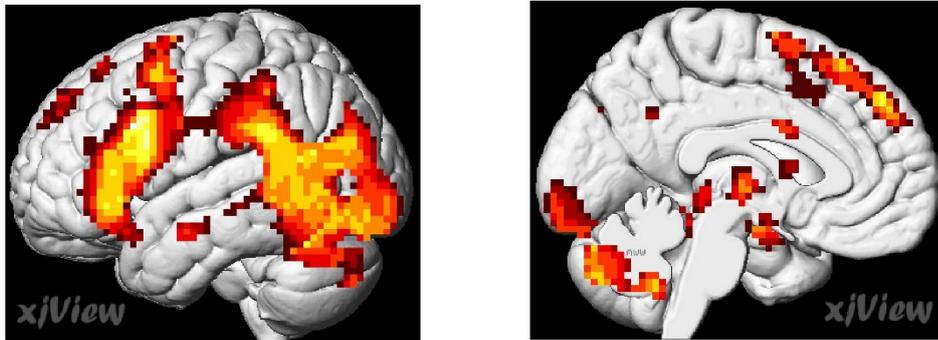


Figura 8 Aree attivate dal task contando una $p < 0,005$; in giallo le aree attivate con maggiore significatività; in rosso le aree attivate meno significativamente.

Dato che nel nostro studio uno degli elementi di comparazione è il cluster delle aree attivate dal task, non è necessario considerare tutto l'encefalo. Per questo motivo viene costruita una mappatura delle aree di attivazione.

Per far ciò abbiamo applicato una maschera su tutte le sessioni (su ogni partecipante), e confrontando le mappe statistiche relative alle attivazioni associate al contrasto di nostro interesse (Sociale contro Random).

Lo stesso processo è stato ripetuto per ogni soggetto, andando a costruire un VOI (Volume of Interest).

Un'analisi VOI basata su maschera fornisce due distribuzioni di pixel, dal tessuto di interesse (con valore 1) e dallo sfondo (con valore 0).

Non trattandosi di un'immagine binaria, abbiamo dovuto specificare la soglia al di sotto della quale i pixel vengono convertiti da 0 ad 1, definito dal nostro livello di confidenza dello studio.

5.3. Correlazione TEMPS-M ed fMRI

Per arrivare ad una correlazione è necessario compiere uno studio di regressione multipla tra la maschera VOI costruita sulle immagini di fMRI con task cognitiva, ed i punteggi delle varie scale della TEMPS-M.

Siamo quindi interessati a valutare le attivazioni neuronali in aree legate alla cognizione sociale, nel campione che abbiamo selezionato.

5.3.1. Cluster correction

Per migliorare la portata dello studio, alternativamente alla correzione secondo Bonferroni, che, come abbiamo riportato prima risulta essere molto conservativa, abbiamo impostato la cluster correction.

Questa metodica sfrutta il fatto che i voxel in un tipico set di dati non sono completamente indipendenti: invece di testare ogni voxel individualmente, i cluster di voxel vengono testati per verificarne la significatività.

Sulla base dei dati in possesso, si costruisce un'immagine tridimensionale, per cui da un'angolazione trasversale l'altezza di un singolo voxel è determinata dal suo valore z: valori z più alti corrispondono a picchi più alti.

A questo punto viene impostato un livello soglia per i valori z e osserviamo solo i picchi che rimangono dopo l'applicazione di questa soglia. Questo è noto come soglia dell'immagine o, più specificamente, impostazione di una soglia di definizione del cluster, poiché rimarranno solo quei voxel che si trovano al di sopra di essa.

Tale threshold viene impostato tenendo conto del livello di confidenza pari a $p < 0,005$.

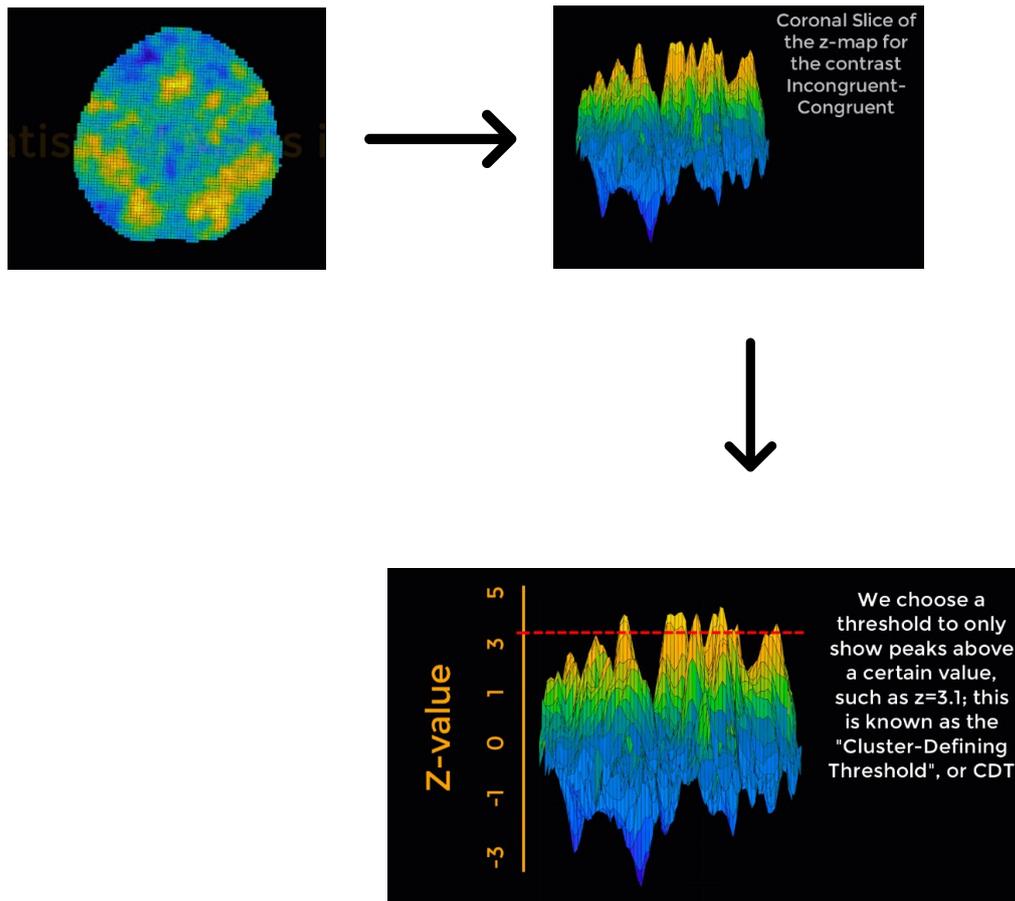
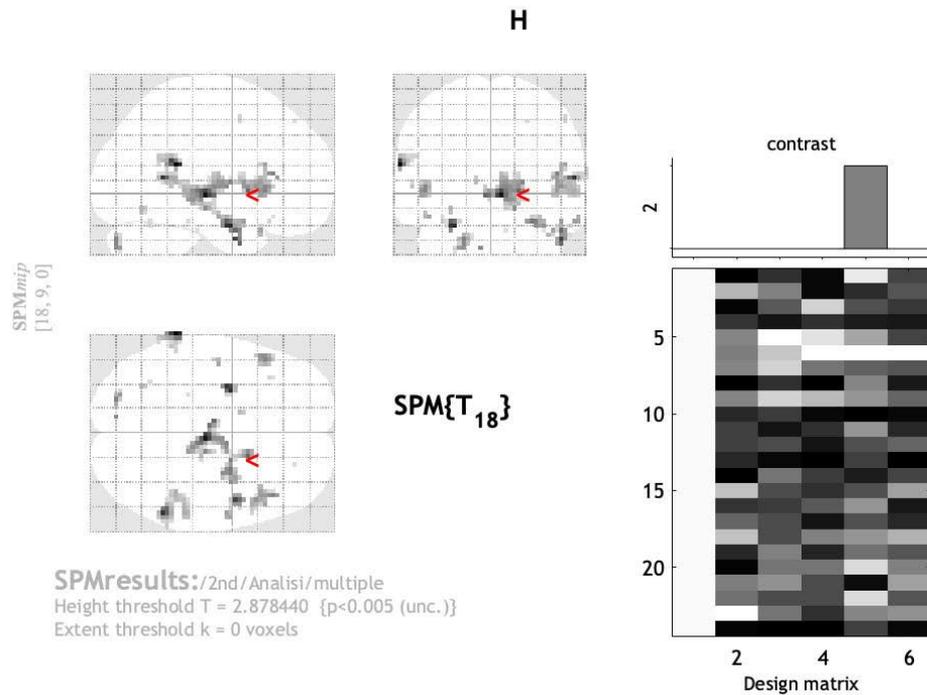


Figura 9 Schema concettuale su come funziona l'estrapolazione dei dati nel Cluster Correction

Una soglia di definizione del cluster però non è la stessa di un livello alfa. Potrebbe essere che cluster grandi abbiano la stessa probabilità di essere trovati in immagini di rumore puro.

Quanti ammassi di una data dimensione ci si aspetterebbe di osservare per semplice casualità?

Per rispondere a ciò, secondo tale tecnica, eseguiamo simulazioni in cui creiamo set di dati artificiali con le stesse dimensioni e fluidità del nostro set di dati di attività, ma che sono composti da puro rumore. Quindi annotiamo la dimensione del cluster più grande e ripetiamo il processo con un altro set di dati simulato. Se lo facciamo migliaia di volte, possiamo creare una distribuzione delle dimensioni massime dei cluster e da questo possiamo calcolare la percentuale di tempo in cui osserveremmo un cluster grande quanto quello che abbiamo generato dal nostro set di dati delle attività. Se quella percentuale è inferiore al nostro livello alfa del 5%, possiamo rifiutare l'ipotesi nulla.



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _E)	p _{uncorr}			
0.000	21	0.689	0.555	31	0.157	0.154	0.577	5.16	3.99	0.000	-66	-42	18
		0.037	0.108	149	0.005	0.237	0.577	4.88	3.84	0.000	6	-21	-3
						0.670	0.577	4.05	3.37	0.000	-6	-15	-3
						0.673	0.577	4.05	3.37	0.000	18	9	0
		0.918	0.785	14	0.336	0.335	0.577	4.64	3.71	0.000	-27	-3	-24
		0.221	0.352	77	0.034	0.363	0.577	4.58	3.68	0.000	57	-51	9
						0.969	0.657	3.37	2.93	0.002	42	-42	9
						0.970	0.657	3.36	2.92	0.002	57	-36	0
		0.747	0.555	27	0.185	0.452	0.577	4.41	3.59	0.000	48	0	-33
						0.929	0.610	3.53	3.04	0.001	48	6	-21
						0.937	0.610	3.51	3.02	0.001	57	-6	-21
		0.689	0.555	31	0.157	0.775	0.577	3.88	3.26	0.001	27	-3	-21
						0.885	0.577	3.66	3.12	0.001	36	-3	-24
		0.525	0.555	43	0.100	0.813	0.577	3.81	3.22	0.001	45	27	12
						0.885	0.577	3.66	3.12	0.001	48	15	3
						0.945	0.610	3.48	3.00	0.001	51	21	18
		0.871	0.724	18	0.276	0.814	0.577	3.81	3.22	0.001	-21	-84	-33
		0.703	0.555	30	0.164	0.821	0.577	3.79	3.21	0.001	-48	21	0
		0.998	0.829	1	0.829	0.859	0.577	3.72	3.16	0.001	-9	-84	-39
		0.990	0.829	4	0.623	0.941	0.610	3.49	3.01	0.001	42	18	-27
		0.990	0.829	4	0.623	0.953	0.617	3.45	2.98	0.001	-45	-12	-18
		0.990	0.829	4	0.623	0.978	0.689	3.31	2.89	0.002	-30	-66	-12
		0.990	0.829	4	0.623	0.985	0.708	3.25	2.85	0.002	-12	3	6
		0.996	0.829	2	0.743	0.990	0.755	3.19	2.80	0.003	-57	-45	3
		0.996	0.829	2	0.743	0.997	0.905	3.02	2.68	0.004	51	3	48
		0.996	0.829	2	0.743	0.998	0.905	3.02	2.68	0.004	-36	24	-21
		0.998	0.829	1	0.829	0.999	0.954	2.95	2.63	0.004	24	42	48
		0.996	0.829	2	0.743	0.999	0.954	2.94	2.62	0.004	-33	-60	-21

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.88, p = 0.005 (0.999)
Extent threshold: k = 0 voxels
Expected voxels per cluster, <k> = 16.366
Expected number of clusters, <c> = 7.43
FWEp: 5.858, FDRp: Inf, FWEc: 149, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
FWHM = 15.2 13.9 13.3 mm mm mm; 5.1 4.6 4.4 {voxels}
Volume: 293220 = 10860 voxels = 55.2 resels
Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 104.54 voxels)
Page 1

Tabella 6: Dati p-values riscontrati a seguito dell'utilizzo del cluster correction nell'area selezionata dall'attivazione sul task, tenendo come cluster threshold p<0,005; con tale valore si è trovato il valore limite di T=2,87, al di sotto del quale l'area non viene considerata come attivata; (a sx) dalle immagini viene evidenziata un'area statisticamente significativa a livello del talamo, attraverso una freccia rossa; (a dx) disegno della matrice.

5.4. Correlazione fMRI e grado Ipertimia

Attraverso la metodica appena descritta siamo riusciti ad individuare un cluster di 149 voxel incrociando i dati dell'attivazione della maschera ed il grado di ipertimia dei soggetti.

I risultati di tale regressione multipla hanno evidenziato che all'aumentare del grado di ipertimia, vi è una maggiore attivazione del talamo, durante task di cognizione sociale.

Grazie a questo studio è stata evidenziata un'area a livello del talamo che correla positivamente con il grado di ipertimia.

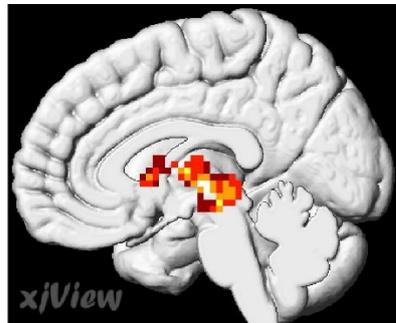


Figura 10: scansione fMRI con evidenziati i 149 voxel a correlazione positiva tra il grado di ipertimia ed il'attivazione al task di cognizione sociale nel nostro campione

6.DISCUSSIONE

6.1. Talamo

Il talamo è la componente più voluminosa del diencefalo.

Il talamo è costituito da un numero di nuclei individuali, che sono strettamente collegati tra loro da fibre di associazione alle regioni corticali e sottocorticali del cervello da fibre di proiezione.

Quasi tutte le vie sensoriali, viscero- e somatosensoriali, ad eccezione delle afferenze olfattive, proiettano al talamo controlaterale e vengono quindi inoltrate alla corteccia cerebrale. Il talamo può, quindi, essere visto come una stazione centrale di ritrasmissione e centro di integrazione del SNC, che funge da gateway per il telencefalo.⁴²

Grazie a tali connessioni, il talamo partecipa al funzionamento di tutti i sistemi sensoriali (di nuovo, escluso il sistema olfattivo) e gioca un ruolo chiave nei movimenti volontari, nella regolazione del ciclo sonno-veglia e dello stato di coscienza, nel controllo dell'eccitazione e dell'emozione, e, infine, in alcuni aspetti della capacità di memoria.

6.1.1. Anatomia del talamo

Situato al centro dell'encefalo, sotto il corpo calloso e sopra il tronco encefalico, il talamo è una struttura pari di forma ovoidale (orientato in senso medio-laterale dall'anteriore al posteriore) lungo circa 4 cm, largo 1.5 cm e alto 2.5 cm.

È costituita prevalentemente da sostanza grigia e solo in minima parte da sostanza bianca.

La lamina midollare interna si biforca anteriormente a Y, e divide il talamo principalmente in diversi nuclei: anteriori, mediali, laterali.

I nuclei laterali vengono distinti in dorsali e ventrali. Inoltre vi sono i nuclei intralaminari nello spessore della lamina midollare interna, di cui il più grande è il nucleo centro-mediano (CM), il nucleo reticolare (posto lungo la superficie laterale del talamo) e i nuclei della linea mediana del talamo posti sulla superficie mediale dello stesso. La lamina midollare esterna separa il nucleo reticolare dal resto della sostanza grigia talamica.

Infine dorsalmente si rilevano due caratteristiche protuberanze, i corpi genicolati. Il polo posteriore si prolunga in basso sotto il crocicchio del ventricolo laterale formando il nucleo genicolato mediale e il nucleo genicolato laterale.

6.1.2. Nuclei talamici

Nuclei nervosi anteriori

I nuclei nervosi anteriori mettono in connessione il talamo con il cosiddetto *corpo mammillare* (tramite il fascio mammillo-talamico), con il tronco encefalico e con le circonvoluzioni paraippocampale e cingolata (o circonvoluzione del cingolo) appartenenti al *sistema limbico*.

Nuclei nervosi mediali

I nuclei nervosi mediali mettono in comunicazione il talamo con importanti strutture del sistema limbico, tra cui l'amigdala, i nuclei della base, la corteccia piriforme, la già citata circonvoluzione cingolata e la circonvoluzione orbitofrontale; i nuclei nervosi mediali, inoltre, sono connessi al tronco encefalico, alla corteccia prefrontale (del lobo frontale), alla corteccia parietale posteriore (del lobo parietale).

Nuclei nervosi laterali

Si dividono in:

- Il nucleo laterale dorsale collega il talamo al tronco encefalico, alla circonvoluzione del cingolo, alla corteccia retrospleniale, alla corteccia paraippocampale, alla corteccia parietale e al *presubiculum* dell'ippocampo.
- Il nucleo laterale posteriore mette in connessione il talamo con il lobulo parietale superiore (del lobo parietale) e il tronco encefalico.
- Il nucleo posteriore (o nucleo caudale o pulvinar) è il maggiore dei nuclei nervosi talamici; connesso al nucleo ventrale posteriore del talamo e ai nuclei dei corpi genicolati, esso collega il talamo alla corteccia parietale posteriore (del lobo parietale), alla corteccia visiva secondaria (del lobo occipitale) e alla corteccia uditiva secondaria (del lobo temporale).
- Il nucleo ventrale laterale anteriore (o nucleo ventrale anteriore) mette in comunicazione il talamo con il globo pallido, la corteccia prefrontale e la corteccia premotoria.
- Il nucleo ventrale laterale intermedio (o nucleo ventrale laterale) collega il talamo alla corteccia premotoria e motoria supplementare (del lobo frontale), e al cervelletto.
- Il nucleo ventrale laterale posteriore (o nucleo ventrale posteriore) connette il talamo ai lemnischi mediale, spinale e trigeminale, e alla corteccia somatosensoriale primaria (del lobo parietale).

Altri nuclei nervosi talamici

Ulteriori nuclei nervosi del talamo sono:

- Il nucleo reticolare, che mette in comunicazione il talamo con la formazione reticolare del tronco encefalico;
- Il nucleo del corpo genicolato mediale, anche noto come nucleo talamico dell'udito, che collega il talamo alla corteccia uditiva (del lobo temporale);
- Il nucleo del corpo genicolato laterale, conosciuto anche come nucleo talamico per la percezione visiva, che connette il talamo alla corteccia visiva primaria (del lobo occipitale);
- I nuclei intralaminari noti come nucleo centromediano e nucleo parafascicolare.

6.1.3. Talamo e funzioni cognitive

Il talamo mediodorsale (MD) svolge un ruolo critico nella cognizione attraverso la sua estesa innervazione della corteccia prefrontale mediale (mPFC), ma il modo in cui le due strutture cooperano a livello unicellulare per generare funzioni cognitive associate e altri comportamenti dipendenti da mPFC rimane ancora non chiaro.

Un'importanza fondamentale per l'organizzazione dell'attività corticale è il mantenimento del corretto equilibrio tra eccitazione e inibizione (equilibrio E/I).

L'equilibrio PFC E/I è stato implicato nell'esecuzione di successo di molteplici comportamenti dipendenti dal PFC sia nella ricerca sugli animali che nel contesto del disturbo psichiatrico umano.

Due abilità cognitive che sono tra le più costantemente associate al danno a entrambe le strutture sono la *working memory* (WM)⁴³ e la flessibilità cognitiva⁴⁴.

Entrambi rappresentano elementi costitutivi dei processi cognitivi di livello superiore e sono spesso gravemente colpiti nel contesto della malattia psichiatrica. Inoltre, studi farmacologici⁴⁵ e

registrazioni elettrofisiologiche ⁴⁶ durante le attività comportamentali suggeriscono che questi domini cognitivi potrebbero essere intimamente legati alla segnalazione GABAergica nella PFC.⁴⁷

È importante sottolineare che l'aumento dell'attività PVI (Paralbumin Interneurons) tende a normalizzare tutti i disturbi osservati della WM dipendente da mPFC e della flessibilità cognitiva negli animali con inibizione della MD.

È stato dimostrato un collegamento tra l'interruzione dell'equilibrio E/I di mPFC e menomazioni della socialità⁴⁸ e, coerentemente con ciò, è stato scoperto che la preferenza sociale, interrotta dall'inibizione della MD, è stata anche migliorata dall'aumento dell'attività PVI.

Tale interruzione ha determinato inoltre alterazioni nella socialità che hanno portato ad un fenotipo caratterizzato dall'assunzione di rischi o comportamento impulsivo.⁴⁷

6.2. Talamo e patologie psichiatriche

Negli studi precedenti erano già state individuate associazioni tra alterazioni a livello del talamo (riscontrabili con fMRI) e patologie psichiatriche.

Tra le evidenze che sono state riscontrate riporto uno studio di Zeng V et al. del 2021⁴⁹ in cui è stata correlata una diminuzione di CBF nel talamo e cervelletto bilaterale in un campione di soggetti bipolari, rispetto a HC.

In questo studio, quando sono stati analizzati solo i casi di BD a riposo, solo il cluster nel talamo è rimasto significativo. Questi risultati possono suggerire che BD abbia un circuito cerebello-talamo-corticale alterato rispetto a HC.

Da ciò è stato dedotto che le alterazioni del CBF in una o più di queste regioni cerebrali siano associate a meccanismi compensatori lungo il percorso cerebello-talamo-corticale. Pertanto, il collegamento di tale circuito alla patologia, può anche fornire un nuovo bersaglio per le terapie di potenziamento cognitivo nel BD.⁵⁰

Per quanto riguarda invece patologie di tipo psicotico, il ruolo di vere e proprie alterazioni talamiche è riconosciuto da molto tempo. Alterazioni che possono essere volume ridotto, alterata attività durante task di cognizione e ridotta espressione dei marcatori neurochimici dell'integrità neuronale.

Questi risultati hanno spinto lo sviluppo di diversi modelli di disfunzione talamica, molti dei quali enfatizzano la disgregazione delle interazioni talamiche stesse con la corteccia prefrontale (PFC) nell'eziologia della psicosi e nei meccanismi del deterioramento cognitivo.

Inoltre, la ridotta connettività anatomica PFC-talamica è stata collegata al deterioramento cognitivo e all'attivazione anormale della PFC durante working memory task, che è coerente con i modelli talamici di psicosi e gli studi su animali e umani che implicano la connettività PFC-talamica nella cognizione.

Come mostrato nello studio di Sheffield del 2020 la schizofrenia e il disturbo bipolare psicotico hanno dimostrato modelli simili di disconnettività talamo-corticale.

Nella stessa tipologia di pazienti, è stato anche registrato un aumento nell'attività somato-sensoriale talamica.

Mentre precedentemente era chiaro solo il collegamento tra connettività talamocorticale anormale (in particolare la connettività anatomica tra PFC e talamo) e il disturbo schizofrenico, ora è stata comprovata l'associazione anche al disturbo bipolare psicotico.

Inoltre, la connettività anatomica PFC-talamica ridotta era presente sia nelle fasi croniche che in quelle iniziali della psicosi.⁵¹

6.3. Pulvinar ed tratti temperamentali

Secondo uno studio di Stam D et al. del 2018, è stata registrata una correlazione positiva tra il tratto comportamentale “novelty seeking” (NS; tratto sovrapponibile con la categorizzazione di ipertimia) ed il nucleo talamico del pulvinar.⁵²

6.3.1. Sistema Visivo

Il pulvinar talamico è una regione in grado di acquisire informazioni e controllare la corteccia visiva primaria (V1) e ha anche una connettività multipla con altre aree del sistema visivo (comprese le regioni della corteccia occipitale, temporale, parietale e frontale).

Queste connessioni multiple con il pulvinar talamico suggeriscono che NS possa influenzare l'elaborazione visiva, possibilmente correlata al rilevamento di novità⁵³(Lawson et al., 2012), che è associata alla ricerca di novità.

6.3.2. Sistema Uditivo

Il pulvinar talamico mostra anche connessioni con altre aree corticali sensoriali specifiche, come la corteccia uditiva e premotoria.

Oltre a una forte dipendenza dall'intensità dei segnali visivi negli individui che ottengono punteggi elevati nella ricerca delle sensazioni, questo è stato riportato anche per le caratteristiche uditive (Juckel et al., 1995)⁵⁴. Inoltre, è stato suggerito che la variabilità inter-individuale in risposta all'ascolto della musica e alle preferenze musicali possa essere influenzata dai tratti del temperamento (Nater et al., 2005).⁵⁵

6.3.3. Risposte motorie

NS era stato anche associato a risposte motorie accelerate (assunzione di rischi) (Hu et al., 2016).⁵⁶

In linea con questo, un meccanismo proposto per i temperamenti è un'influenza attraverso il pregiudizio preconettuale nella memoria percettiva e nella formazione dell'abitudine.

6.3.4. Connessioni con l'amigdala

Un aspetto importante di NS è l'emozione. Gli individui che ottengono un punteggio elevato rispetto a NS correlano positivamente con alti livelli di entusiasmo e irascibilità, e gioia.

Diversi rapporti hanno implicato il pulvinar nel rilevamento e nell'orientamento agli stimoli emotivi, sia a livello conscio che inconscio, nonché a livello di risposta comportamentale, possibilmente attraverso la connettività con l'*amigdala* (Tamietto et al., 2012)⁵⁷. Ciò è stato confermato da:

- uno studio che ha suggerito che il pulvinar svolge un ruolo diretto nel riconoscimento della paura e un ruolo indiretto attraverso le connessioni corticali con l'amigdala (Ward et al., 2005, 2007).
- uno studio recente che suggerisce che la valenza emotiva degli stimoli visivi viene elaborato attraverso la via sottocorticale dal collicolo superiore che raggiunge l'amigdala attraverso il pulvinar (Rafal et al., 2015).
- una recente revisione mostra un'attivazione comune nell'amigdala e nel pulvinar in risposta a segnali emotivi elaborati in modo non conscio (Diano et al., 2017).

7. CONCLUSIONI

Assieme agli studi sopracitati, possiamo avanzare un ragionamento su quanto abbiamo riscontrato nel nostro campione.

È chiaro che il temperamento può essere associato a variazioni nella struttura e nell'attività di diverse aree cerebrali, sia che si tratti di cambiamenti indotti dal temperamento stesso che per altri motivi.

Nello specifico, il talamo è ampiamente e densamente connesso in tutto il cervello. Il fatto che vi sia una correlazione positiva del suo grado di attivazione con un tratto temperamentale è coerente con quanto definito finora, poiché l'impatto comportamentale di questo tratto è tipicamente di dominio generale e influenza un'ampia gamma di funzioni cognitive, affettive, percettive, mnemoniche, esecutive e di altro tipo.

Il pulvinar, rispetto agli altri nuclei del talamo, è la regione che ha maggiormente dimostrato variazioni di attività, in funzione di un aumento della scala ipertimica.

Come secondo punto, è chiaro da tempo che esista uno spettro tra i domini temperamentali ed il disturbo bipolare, come abbiamo spiegato nel capitolo 1.1, sottolineando che per l'ipertimismo esiste un'associazione necessaria con il BD-IV.

Il talamo nel disturbo bipolare sembra avere un grande coinvolgimento in termini di variazioni di volume, espressione di marcatori, aumento di attività somato-sensoriale e diminuzione di connettività con PFC legata ad una diminuzione dell'attività di working memory e ad un maggiore deterioramento di cognitivtà nei pazienti cronici.

Prima di fare speculazioni su come specifiche alterazioni del talamo possano essere o meno collegate ad uno spostamento del soggetto nello spettro bipolare, o se vi siano effettivamente delle alterazioni talamiche consistenti in base alla posizione dell'individuo nello spettro stesso, sarà necessario effettuare ulteriori studi.

8. LIMITI

Nonostante le diverse fasi di analisi per rendere i risultati dello studio il più significativi possibili (preprocessamento, analisi di primo e secondo livello, cluster correction), uno dei limiti del nostro studio è stato il numero del campione: inoltre, dei 30 soggetti che si sono sottoposti al test fMRI, solo 24 hanno poi continuato lo studio, sottoponendosi alla TEMPS-M.

Un altro limite da sottolineare nello studio, e da considerare per le ricerche future, è quello della mancanza della valutazione di eventuali variazioni timiche dei soggetti, parametro che sarebbe interessante aggiungere alle variabili della ricerca, ed in grado di contestualizzare meglio i risultati.

Questa ricerca può essere utile come inizio di una più vasta valutazione di contesto per comprendere il ruolo delle alterazioni neurofisiologiche all'interno dello spettro affettivo, con particolare attenzione al talamo.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Fountoulakis KN, Gonda X, Koufaki I, Hyphantis T, Cloninger CR. The Role of Temperament in the Etiopathogenesis of Bipolar Spectrum Illness. *Harvard Review of Psychiatry*. 2016;24(1):36-52. doi:10.1097/HRP.0000000000000077
2. Gustavo H.Vázquez. Temperamenti affettivi e disturbi dell'umore. Centro Lucio Bini - Aretaeus a Roma.
3. Tellegen A GWWN. Inventory of Personality Characteristics. *University of Minnesota: department of psychology*. Published online 1991.
4. Cattell R EHTM. The handbook for the sixteen personality factor questionnaire. *Institute for Personality and Ability Testing*. Published online 1970.
5. Cloninger C SDBCPT. Measurement of psychopathology as variants of personality. In: Cloninger C, ed. *Personality and psychopathology*. . Washington, DC: American Psychiatric Press. Published online 1999.
6. Akiskal H AK. The renaissance of the ancient concept of temperament (with a focus on affective temperaments). . In: *Mai M, Akiskal H, Mezzich J, Okasha A, eds Personality disorders New York: Wiley*. Published online 2005:479-500.
7. Signoretta S, Maremmanni I, Liguori A, Perugi G, Akiskal HS. Affective temperament traits measured by TEMPS-I and emotional-behavioral problems in clinically-well children, adolescents, and young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):169-180. doi:10.1016/S0165-0327(03)00100-9
8. Carvalho AF, Soares JC, Maciel BR, Cavalcante LM, Vale AMO, Carvalho AF. Measuring affective temperaments: a systematic review of validation studies of the Temperament Evaluation in Memphis Pisa and San Diego (TEMPS) instruments. *Journal of Affective Disorders*. 2017;212:25-37. doi:10.1016/j.jad.2017.01.023
9. Akiskal HS, Akiskal KK. TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):1-2. doi:10.1016/J.JAD.2004.12.003
10. Hoaki N, Terao T, Wang Y, Goto S, Tsuchiyama K, Iwata N. Biological aspect of hyperthymic temperament: Light, sleep, and serotonin. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213(2-3):633-638. doi:10.1007/s00213-010-1999-0
11. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: Implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):231-239. doi:10.1016/j.jad.2004.08.002
12. Mechri A, Kerkeni N, Touati I, Bacha M, Gassab L. Association between cyclothymic temperament and clinical predictors of bipolarity in recurrent depressive patients. *Journal of Affective Disorders*. 2011;132(1-2):285-288. doi:10.1016/j.jad.2011.02.006

13. Akiskal HS, Placidi GF, Marenmani I, et al. *TEMPS-I: Delineating the Most Discriminant Traits of the Cyclothymic, Depressive, Hyperthymic and Irritable Temperaments in a Nonpatient Population*. Vol 51.; 1998.
14. Solmi M, Zaninotto L, Toffanin T, et al. A comparative meta-analysis of TEMPS scores across mood disorder patients, their first-degree relatives, healthy controls, and other psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2016;196:32-46. doi:10.1016/j.jad.2016.02.013
15. Morishita C, Kameyama R, Toda H, et al. TEMPS-A (short version) plays a supplementary role in the differential diagnosis between major depressive disorder and bipolar disorder. Published online 2021. doi:10.1111/pen.13198/full
16. Fico G, Luciano M, Sampogna G, et al. Validation of the brief TEMPS-M temperament questionnaire in a clinical Italian sample of bipolar and cyclothymic patients. *Journal of Affective Disorders*. 2020;260:458-462. doi:10.1016/j.jad.2019.09.034
17. Harnic D, Koukopoulos A, Mazza M, et al. *Il Temperamento Come Elemento Fondante Dello Spettro Bipolare e Delle Manifestazioni Sottosoglia: Una Breve Rassegna Della Letteratura Psichiatrica Temperament as a Basic Element in Bipolar Spectrum and in Sub-Threshold Manifestations: A Brief Review of Psychiatric Literature*. Vol 17.; 2011.
18. Perugi G, Akiskal HS. *The Soft Bipolar Spectrum Redefined: Focus on the Cyclothymic, Anxious-Sensitive, Impulse-Dyscontrol, and Binge-Eating Connection in Bipolar II and Related Conditions The Concept of Spectrum in Psychiatry*.
19. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. *B Ipolar II with and without Cyclothymic Temperament: “‘dark’” and “ ‘sunny’” Expressions of Soft Bipolarity*. Vol 73.; 2003. www.elsevier.com/locate/jad
20. Dorey JM, Beauchet O, Anterion CT, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia and bipolar spectrum disorders: Review of the evidence of a relationship and treatment implications. *CNS Spectrums*. 2008;13(9):796-803. doi:10.1017/S1092852900013924
21. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):181-189. doi:10.1016/J.JAD.2003.09.009
22. Toda H, Inoue T, Tsunoda T, et al. Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. Published online 2015. doi:10.2147/NDT.S82236
23. Perugi G, Toni C, Marenmani I, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: A study on Bipolar i Italian National sample. *Journal of Affective Disorders*. 2012;136(1-2). doi:10.1016/j.jad.2009.12.027
24. Wang Y, Terao T, Hoaki N, et al. Type A behavior pattern and hyperthymic temperament: Possible association with bipolar IV disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2011;133(1-2):22-28. doi:10.1016/j.jad.2011.04.017
25. Smitha Bhandari. Treatment of Bipolar Spectrum Disorders.
26. Yang T, Lam RW, Huang J, et al. Exploring the effects of temperament on gray matter volume of frontal cortex in patients with mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;17:183-193. doi:10.2147/NDT.S287351
27. How and where_ Theory-of-mind in the brain _ Enhanced Reader.

28. Gallagher HL, Frith CD. *Functional Imaging of "Theory of Mind."* <http://tics.trends.com>
29. Schank RC. *Dynamic Memory.* Cambridge University Press. Published online 1982.
30. Livingston LA, Shah P, White SJ, Happé F. Further developing the Frith–Happé animations: A quicker, more objective, and web-based test of theory of mind for autistic and neurotypical adults. *Autism Research.* 2021;14(9):1905-1912. doi:10.1002/aur.2575
31. Mohammadzadeh A, Khorrani Banaraki A, Tehrani Doost M, Castelli F. A new semi-verbal task glance, moderate role of cognitive flexibility in ADHD children's theory of mind. *Cognitive Neuropsychiatry.* 2020;25(1):28-44. doi:10.1080/13546805.2019.1681951
32. Carter Leno V, Chandler S, White P, et al. Associations between theory of mind and conduct problems in autistic and nonautistic youth. *Autism Research.* 2021;14(2):276-288. doi:10.1002/aur.2346
33. Castelli F, Happé F, Frith U, Frith C. Movement and mind: A functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage.* 2000;12(3):314-325. doi:10.1006/nimg.2000.0612
34. Mink D, Henning A, Aschersleben G. Infant shy temperament predicts preschoolers Theory of Mind. *Infant Behavior and Development.* 2014;37(1):66-75. doi:10.1016/j.infbeh.2013.12.001
35. Patel GH, Sestieri C, Corbetta M. The evolution of the temporoparietal junction and posterior superior temporal sulcus. *Cortex.* 2019;118:38-50. doi:10.1016/j.cortex.2019.01.026
36. Albert J, López-Martín S, Arza R, et al. Response inhibition in borderline personality disorder: Neural and behavioral correlates. *Biological Psychology.* 2019;143:32-40. doi:10.1016/j.biopsycho.2019.02.003
37. Amaro E, Barker GJ. Study design in fMRI: Basic principles. In: *Brain and Cognition.* Vol 60. ; 2006:220-232. doi:10.1016/j.bandc.2005.11.009
38. Hyder F, Shulman RG, Rothman DL. *A Model for the Regulation of Cerebral Oxygen Delivery.*; 1998. <http://www.jap.org>
39. Salas Eduardo. *Advances in Human Performance and Cognitive Engineering Research.* JAI; 2001.
40. Adina L. Roskies. Neuroimaging dei processi cognitivi. Enciclopedia della Scienza e della Tecnica.
41. Jenkinson M, Chappell M. *Introduction to Neuroimaging Analysis.*
42. Kumar VJ, van Oort E, Scheffler K, Beckmann CF, Grodd W. Functional anatomy of the human thalamus at rest. *Neuroimage.* 2017;147:678-691. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.12.071
43. Stokes KA, Best PJ. *Mediodorsal Thalamic Lesions Impair "Reference" and "Working" Memory in Rats.* Vol 47.
44. Block AE, Dhanji H, Thompson-Tardif SF, Floresco SB. Thalamic-prefrontal cortical-ventral striatal circuitry mediates dissociable components of strategy set shifting. *Cerebral Cortex.* 2007;17(7):1625-1636. doi:10.1093/cercor/bhl073
45. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. *E , _imen Bran Research Delayed Response Deficits Produced by Local Injection of Bicuculline into the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Japanese Macaque Monkeys.* Vol 75.; 1989.
46. Rao SG, Williams G v, Goldman-Rakic PS. *Destruction and Creation of Spatial Tuning by Disinhibition: GABA A Blockade of Prefrontal Cortical Neurons Engaged by Working Memory.*; 1999.

47. Ferguson BR, Gao WJ. Thalamic Control of Cognition and Social Behavior Via Regulation of Gamma-Aminobutyric Acidergic Signaling and Excitation/Inhibition Balance in the Medial Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*. 2018;83(8):657-669. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.033
48. Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*. 2011;477(7363):171-178. doi:10.1038/nature10360
49. Zeng V, Lizano P, Bolo NR, et al. Altered cerebral perfusion in bipolar disorder: A pCASL MRI study. *Bipolar Disorders*. 2021;23(2):130-140. doi:10.1111/bdi.12966
50. Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. Published online 2019. doi:10.1146/annurev-neuro-070918
51. Julia M. Sheffield ASHBPRMGCBAL. Thalamocortical anatomical connectivity in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 2020;46:1062-1071.
52. Stam D, Huang YA, van den Stock J. Gray matter volume of a region in the thalamic pulvinar is specifically associated with novelty seeking. *Frontiers in Psychology*. 2018;9(FEB). doi:10.3389/fpsyg.2018.00203
53. Lawson AL, Liu X, Joseph J, Vagnini VL, Kelly TH, Jiang Y. Sensation seeking predicts brain responses in the old-new task: Converging multimodal neuroimaging evidence. *International Journal of Psychophysiology*. 2012;84(3):260-269. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.03.003
54. Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U. *The Tridimensional Personality Questionnaire and the Intensity Dependence of Auditory Evoked Dipole Source Activity.*; 1995.
55. ----j, Nater UM, Krebs Mon, Ehlert U. *254 Sensation Seeking, Music Preference, and Psychophysiological Reactivity to Music".*; 2005.
56. Hu J, Lee D, Hu S, Zhang S, Chao H, Li C shan R. Individual variation in the neural processes of motor decisions in the stop signal task: the influence of novelty seeking and harm avoidance personality traits. *Brain Structure and Function*. 2016;221(5):2607-2618. doi:10.1007/s00429-015-1061-4
57. Tamietto M, Pullens P, de Gelder B, Weiskrantz L, Goebel R. Subcortical connections to human amygdala and changes following destruction of the visual cortex. *Current Biology*. 2012;22(15):1449-1455. doi:10.1016/j.cub.2012.06.006