

L'approccio neuropsicologico all'impulsività nei disturbi psicotologici in Asse I

A neuropsychological perspective on impulsivity in Axis I disorders

M. Poletti

UOC Neurologia, Ospedale Versilia, Lido Di Camaiore (LU);
Accademia di Neuropsicologia dello Sviluppo (Parma)

Summary

Aims

High levels of impulsivity are clinical features of several psychopathological disorders, like attention deficit/hyperactivity disorder, obsessive compulsive disorder, bipolar disorder, substance abuse, impulse control disorders, borderline personality disorder and anti-social personality disorders. Different approaches have attempted to assess impulsivity. This article reviews recent empirical evidence from the neuropsychological approach to the assessment of impulsivity in mental disorders of DSM-IV TR Axis I.

Methods

The author first analyzed the evidence from the literature (PubMed, PsycInfo) regarding the neuropsychological assessment of impulsivity in attention deficit/hyperactivity disorder, pathological gambling, obsessive compulsive disorder and bipolar disorder.

Results

Two different components of impulsivity may be detected; one depends

on response inhibition, an executive function based on the inferior portion of the prefrontal cortex and tested through tasks of the Go-NoGo type; the other depends on the integration of reward/punishment contingencies in individual choices, an executive function based on the orbital portion of the prefrontal cortex and tested through decision making tasks. Impulsivity has thus been associated with difficulty to inhibit behavioral responses and to alter choice behavior in response to fluctuations of reward contingencies. Either components of impulsivity may be affected in attention deficit/hyperactivity disorder, pathological gambling, considered as prototypical of impulse control disorders, and also in obsessive compulsive disorder and bipolar disorder.

Conclusions

The neuropsychological approach offers useful tools to evaluate neurocognitive processes related to the increased impulsivity that characterizes several DSM-IV-TR Axis I disorders.

Keywords

Impulsivity • Response inhibition • Decision making • ADHD • Pathological gambling • Obsessive compulsive disorder • Bipolar disorder

Introduzione

L'impulsività, oggi considerata un modello comportamentale biologicamente determinato, riguarda comportamenti messi in atto rapidamente, con poca pianificazione e con scarsa valutazione delle conseguenze delle proprie azioni. Tale rapidità di passaggio all'azione, senza un adeguato monitoraggio della situazione contestuale, comporta spesso conseguenze indesiderate, soprattutto quando l'impulsività raggiunge livelli di significatività clinica ¹.

I comportamenti impulsivi sono stati descritti rifacendosi a tre dimensioni ²: 1) la difficoltà di utilizzare le informazioni disponibili per valutare

Corrispondenza:

Michele Poletti, UOC Neurologia, Ospedale Versilia, USL 12 Toscana, via Aurelia 335, Lido di Camaiore (LU), Italia • Tel. +39 0584 6059880 • E-mail: michelepoletti79@gmail.com

le possibili conseguenze delle proprie azioni; 2) la difficoltà di differire una gratificazione immediata in favore di una gratificazione maggiore ma temporalmente più distante; 3) la difficoltà di inibire risposte motorie. Nel complesso queste dimensioni descrivono una generale difficoltà di valutare e rispondere successivamente in modo flessibile ai cambiamenti ambientali per raggiungere un determinato obiettivo. Barratt individua tre componenti dell'impulsività^{3,4}: 1) impulsività motoria (agire senza pensare); 2) impulsività attentiva/cognitiva (prendere decisioni improvvise); 3) impulsività non pianificata (orientamento al presente, senza pensieri rivolti al futuro).

Oggi l'analisi dell'impulsività è possibile a più livelli: genetico, neurale, cognitivo e comportamentale. L'analisi genetica riporta che determinati poliformismi (per esempio del recettore DRD4 e della proteina DAT) influenzano il livello di impulsività^{5,6}. Le neuroimmagini strutturali e funzionali identificano una disfunzione della corteccia prefrontale come probabile substrato neurobiologico di un elevato livello di impulsività^{7,8}. L'analisi dell'impulsività a livello cognitivo e comportamentale si è da pochi anni giovata dell'utilizzo contemporaneo dell'approccio psicometrico e dell'approccio neuropsicologico, sia in soggetti sani che in soggetti con disturbi psicopatologici⁹. L'approccio psicometrico lega l'impulsività a specifici tratti temperamentalmente, quale la Ricerca di Novità (*Novelty Seeking*) nel modello Biopsicosociale di Cloninger¹⁰⁻¹². La Ricerca di Novità implica la necessità di elevati livelli di stimolazione e si ritiene dipenda dal sistema di attivazione comportamentale dopaminergico. Soggetti con un elevato livello di Ricerca di Novità, rilevato al *Temperament and Character Inventory*¹² hanno, infatti, una forte tendenza all'esplorazione e all'entusiasmo, si annoiano facilmente, sono inclini all'impulsività, all'instabilità relazionale e alla volubilità decisionale.

L'approccio neuropsicologico inquadra invece l'impulsività come risultante di sottostanti processi neurocognitivi e pertanto misurabile attraverso specifici compiti: in tale senso l'impulsività è il risultato sia di uno scarso controllo inibitorio¹³, sia di una scarsa integrazione della contingenza di rinforzo/punizione delle proprie azioni¹⁴.

L'impulsività è un sintomo clinico di molti disturbi psicopatologici^{1,13} inclusi nel DSM-IV-TR¹⁵, sia in Asse I, quali il disturbo da deficit d'attenzione/ipe-

rattività (DDAI), il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo bipolare (DP), l'abuso di sostanze ed i disturbi del controllo degli impulsi (DCI), sia in Asse II, quali il disturbo borderline di personalità ed il disturbo antisociale di personalità. Lo scopo di questo articolo è presentare l'analisi dell'impulsività da un punto di vista neuropsicologico e valutare l'efficacia di tale approccio nello studio di alcuni disturbi psicopatologici inclusi nell'Asse I del DSM-IV-TR e caratterizzati da elevati livelli di impulsività. Vengono pertanto presi in esame il DDAI, il gioco d'azzardo patologico (GAP) (preso come esempio prototipico dei DCI), il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) ed il DP. La revisione della letteratura per questa rassegna è stata effettuata nei database elettronici PubMed e PsycInfo, aggiornati al febbraio 2009.

L'impulsività da un punto di vista neuropsicologico

L'approccio neuropsicologico descrive l'impulsività come risultante di sottostanti processi neurocognitivi e pertanto misurabile attraverso specifici compiti standardizzati. Deficit a carico di due processi neurocognitivi ben distinti possono portare, a livello comportamentale, a differenti forme di impulsività. Un primo processo riguarda la capacità di autocontrollo, cioè l'inibizione di risposte comportamentali già programmate¹³: l'impulsività si associa, infatti, ad una ridotta abilità di inibire risposte comportamentali. L'inibizione della risposta si valuta attraverso compiti di GoNoGo e Stop al Segnale; in tali compiti il soggetto deve produrre risposte rapide in condizioni di Go (per esempio premere un bottone in risposta alle lettere Q, P e T che appaiono sullo schermo), inibire la risposta in condizione di NoGo (per esempio di fronte alla lettera X o quando viene emesso un suono) o interrompere la risposta in caso di un segnale di Stop (per esempio quando viene emesso un suono). Nei compiti Go-NoGo il numero di errori che il soggetto fa nelle condizioni di NoGo (dare una risposta quando non si dovrebbe) viene presa come indice del controllo inibitorio. Nei compiti di Stop al Segnale il tempo impiegato ad interrompere la risposta (definito Tempo di Reazione al Segnale di Stop) viene utilizzato come indice del controllo inibitorio. L'inibizione della risposta è una funzione esecutiva dipendente dalla corteccia prefrontale inferiore (ventrolaterale)¹⁶ e numerosi

studi neuropsicologici descrivono la curva di sviluppo di tale funzione come conclusa intorno ai 14-15 anni, età in cui le prestazioni raggiungono un livello simile a quello degli adulti¹⁷.

Il secondo aspetto dell'impulsività riguarda la capacità di integrare le contingenze di ricompensa/punizione nella scelta tra una o più opzioni, ed è valutata da compiti decisionali quali l'*Iowa Gambling Task*¹⁸, il *Rogers Decision making Task*¹⁹ e il *Game of Dice Task*²⁰, durante i quali i soggetti devono modificare le loro strategie di scelta in base ai rinforzi o alle punizioni ottenuti dopo ogni scelta. Nei compiti decisionali in condizioni ambigue^{18,19} il soggetto deve "estrarre" la contingenza implicita di rinforzo/punizione attraverso i feedback delle proprie scelte, mentre in compiti decisionali in condizioni di rischio²⁰ il soggetto deve fare delle scelte in base a contingenze esplicite di rinforzo/punizione, e quindi in base alla propria propensione al rischio^{9,21}. Nei compiti decisionali l'impulsività si associa ad una ridotta abilità di adattare le proprie scelte alle modifiche delle contingenze di rinforzo/punizione¹⁴. La valutazione delle contingenze di rinforzo/punizione e la loro integrazione nelle scelte si basa sul funzionamento della corteccia orbitofrontale e delle sue connessioni con strutture sottocorticali del lobo limbico, quali l'amigdala ed il nucleo striato²².

Questa distinzione tra impulsività come inibizione della risposta e impulsività come integrazione delle contingenze di rinforzo/punizione richiama una recente distinzione proposta per le funzioni esecutive. Le funzioni esecutive sono processi necessari per mettere in atto comportamenti orientati verso un obiettivo²³ e sono basate sul funzionamento della corteccia prefrontale. Alla luce delle diverse tipologie di deficit cognitivi e comportamentali emersi da lesioni alle diverse aree della corteccia prefrontale^{24,25}, è stata proposta la distinzione tra aspetti esecutivi associati all'attività della corteccia orbitofrontale, e aspetti esecutivi associati all'attività di altre porzioni della corteccia prefrontale, quale quella dorsolaterale e quella inferiore¹⁶. La corteccia orbitofrontale, grazie alle connessioni con strutture sottocorticali quali l'amigdala, il nucleus accumbens e lo striato ventrale, permette un'elaborazione automatica ed emozionale degli stimoli, definendone le caratteristiche di rinforzo o di punizione, cioè la loro valenza emotiva, organizzando eventuali risposte fisiologiche autonome²². I problemi situati al-

l'interno di un contesto sociale, quale decidere come intervenire in una determinata situazione, chiamano più facilmente in causa i processi esecutivi connessi alla corteccia orbitofrontale; non a caso lesioni traumatiche o neurodegenerative a questa area portano a disturbi del comportamento interpersonale, con condotte sociali inappropriate^{24,26}. Le altre porzioni della corteccia prefrontale permettono un'elaborazione cognitiva, controllata e cosciente delle informazioni e sono più facilmente chiamati in causa da problemi astratti, decontestualizzati, quali quelli proposti nella maggior parte dei test usati nella valutazione delle funzioni esecutive²⁷; la porzione dorsolaterale della corteccia prefrontale consente di mantenere in memoria e manipolare informazioni verbali o visuospatiali²⁸, e la porzione inferiore della corteccia prefrontale consente l'inibizione della risposta comportamentale¹⁶. La distinzione tra queste funzioni esecutive connesse alla corteccia orbitofrontale e funzioni esecutive connesse ad altre porzioni della corteccia prefrontale è stata recentemente riproposta anche in chiave evolutiva, nei termini rispettivamente di nodo affettivo e nodo cognitivo regolatore²⁹.

Impulsività nel disturbo da deficit d'attenzione/iperattività

Il DDAI è considerato un disturbo ad eziologia primariamente neurobiologica^{30,31}: tale ipotesi è stata rinforzata nel corso degli ultimi anni da studi di neuroimmagine, che hanno riportato una disfunzione della corteccia prefrontale, dal volume ridotto rispetto ai controlli³². Per Barkley^{33,34} lo scarso controllo di interferenze esterne ed una scarsa capacità di inibizione sarebbero i deficit primari sottostanti al disturbo e sarebbero responsabili delle difficoltà secondarie a livello di memoria di lavoro, di autoregolazione degli affetti e delle motivazioni, e dell'attivazione del linguaggio interno, ovvero quelle capacità che permettono di organizzare risposte comportamentali finalizzate. Secondo altri autori il nucleo patogenetico del DDAI risiederebbe in un deficit della capacità di autoregolazione di stati affettivi e cognitivi, con conseguenti difficoltà comportamentali e difficoltà in specifici ambiti cognitivi³⁵⁻³⁷. Questi studi concordano nell'individuare il deficit del controllo inibitorio a livello motorio come il cuore della disfunzione esecutiva dei soggetti con DDAI³⁸.

In realtà una recente meta analisi pone dei dubbi sulla reale consistenza del deficit inibitorio come disfunzione comune a tutti i soggetti con DDAI, mettendo in evidenza l'eterogeneità dei profili presentati all'interno di questo campione clinico³⁹. Le prestazioni deficitarie in compiti di inibizione motoria sono un dato comune a numerosi studi, ma questo fenomeno può essere spiegato anche da difficoltà in altri processi coinvolti nell'esecuzione del compito⁴⁰. Infatti, una recente meta analisi⁴¹ prende in esame i risultati di 83 studi, per un totale di 6700 soggetti, alla ricerca di una conferma dell'associazione tra DDAI e disfunzione esecutiva, in tutti i processi attraverso cui questa viene valutata. Il dato trasversale agli studi è un deficit della memoria di lavoro spaziale, soprattutto nella sua componente di manipolazione delle informazioni, mentre il deficit di inibizione non trova conferme, a causa di numerose variabili alternative e potenzialmente confusive. Per venire a capo dell'eterogeneità delle prestazioni dei soggetti con DDAI è stato così proposto che la disfunzione inibitoria sia connessa al deficit di attenzione ma non alla dimensione iperattività/impulsività, nella direzione di una diversificazione del DDAI in sottotipi⁴²⁻⁴⁴. Una migliore descrizione dei deficit cognitivi alla base del DDAI si ottiene infatti considerando il deficit sia di inibizione della risposta e sia di integrazione delle contingenze di rinforzo/punizione delle proprie scelte. I soggetti DDAI hanno infatti difficoltà sia in compiti decisionali⁴⁵ (in infanzia, in adolescenza⁴⁶ e nella giovane età adulta⁴⁷), sia in compiti di avversione per il ritardo⁴⁸, in cui i soggetti devono scegliere tra piccoli premi ottenibili immediatamente e maggiori premi ottenibili a distanza di tempo^{49,50}. Tale approccio propone quindi che nel DDAI i sintomi di inattenzione siano connessi ad una disfunzione del nodo cognitivo-regolatore ed i sintomi di iperattività/impulsività siano connessi ad una disfunzione del nodo affettivo, contribuendo in modo indipendente alle manifestazioni psicopatologiche di questo disturbo⁵¹. L'associazione tra queste due caratteristiche cliniche è capace di descrivere i deficit di circa il 90% dei soggetti con tale disturbo⁵². I soggetti con DDAI possono quindi manifestare un livello elevato di impulsività connesso ad un deficit sia dell'inibizione della risposta sia dell'integrazione delle contingenze di rinforzo, più frequenti nel sottotipo inattentivo e nel sottotipo iperattivo/impulsivo, rispettivamente.

Impulsività nel gioco d'azzardo patologico

I DCI sono un eterogeneo gruppo di fenomeni clinici che necessitano ancora di una precisa classificazione nosografica⁵³, in quanto diversamente caratterizzati sia dal livello di impulsività sia dalla deviazione rispetto a comportamenti normali: alcuni disturbi sono psicopatologici di per sé mentre altri disturbi sono estremi comportamentali di abitudini per altri versi normali. Nel gruppo dei DCI si includono il GAP, lo shopping compulsivo, l'alimentazione compulsiva, l'ipersessualità, il disturbo esplosivo intermittente, la dipendenza da internet, la cleptomania, la piromania e la tricotillomania. Per esigenze della trattazione non è possibile esaminare tutti i disturbi di questo eterogeneo gruppo, per cui si è scelto di analizzare uno dei disturbi sul quale si dispone di più dati empirici, il GAP. Da una parte un'incidenza più alta rispetto ad altri DCI, dall'altra parte la richiesta di interventi terapeutici per un disturbo dalle gravi conseguenze intrafamiliari e sociali, fanno sì, infatti, che il GAP sia oggi ampiamente studiato, anche da un punto di vista neuropsicologico. Il GAP è definito come impossibilità da parte del soggetto di resistere all'impulso del gioco d'azzardo nonostante importanti conseguenze personali, familiari o occupazionali. Per porre diagnosi di GAP sono necessari almeno 5 dei seguenti criteri¹⁵: polarizzazione dell'ideazione sul gioco, incremento della spesa economica, incapacità a controllarsi e ad arrestarsi nel gioco, irritabilità legata alla mancanza del gioco, comportamenti illegali atti a procurarsi il finanziamento per il gioco, insorgenza di problematiche sociali con i familiari non concilianti il gioco, crisi di relazioni interpersonali e professionali, ricorso a terze persone per risolvere una situazione finanziaria disperata. Nella popolazione generale il GAP è più frequentemente diagnosticato in soggetti maschi, con un basso livello di istruzione, con disturbi dell'umore e di abuso di sostanze in comorbilità, e con alti livelli di impulsività o *Novelty Seeking*⁵⁴. Per una dettagliata analisi degli aspetti clinici e diagnostici del GAP si rimanda ad altri recenti fonti⁵⁵. Le neuroimmagini identificano una specifica disfunzione frontale nei soggetti con GAP^{56,57}, che viene riscontrata anche all'esame neuropsicologico^{58,59}. I soggetti con GAP sono stati indagati da un punto di vista neuropsicologico, riportando deficit sia a carico dell'inibizione della risposta in compiti

di Go/NoGo e di Stop al Segnale⁶⁰ sia a carico dell'integrazione delle contingenze di rinforzo/punizione in compiti decisionali⁶¹⁻⁶⁵, rispetto ai controlli. È interessante notare che alcuni recenti studi⁶⁶⁻⁶⁷ hanno indagato il GAP cercando di integrare l'analisi delle caratteristiche di personalità con l'analisi del funzionamento neurocognitivo, riportando che la presenza dei deficit neurocognitivi suddetti (inibizione della risposta e capacità di integrazione delle contingenze di rinforzo/punizione) e più in generale una disfunzione a carico delle funzioni esecutive prefrontali, associata a specifici tratti di personalità (alta impulsività alla *Barratt Impulsiveness Scale*^{3,4}, elevati livelli di *Novelty Seeking*, e *Reward Dependence* alla *Temperament and Character Inventore*^{11,12}) è un indice predittore dello sviluppo di GAP.

Il GAP viene diagnosticato con crescente frequenza anche nei pazienti con Malattia di Parkinson, con una prevalenza⁶⁸⁻⁷⁰ tra il 3,4 ed il 6,6%, e viene considerato un effetto collaterale del trattamento con farmaci dopaminoagonisti, quali ropinirolo, pergolide e pramipexolo. Altri DCI, tra i quali lo shopping compulsivo, l'alimentazione compulsiva, l'ipersessualità⁷¹, il *punding*⁷² (presenza di stereotipie motorie, comportamenti aberranti senza scopo o collezionismo; spesso le attività motorie sono legate al precedente lavoro o hobby del paziente; la sua interruzione forzata determina marcata irritabilità) e la sindrome da disregolazione edonistica omeostatica⁷³⁻⁷⁴ (incremento autonomo della posologia e del numero di somministrazioni della terapia dopaminergica, rapidamente ed in modo non proporzionale a quanto richiesto per il controllo dei sintomi motori) sono riportati nei pazienti con Malattia di Parkinson in trattamento con farmaci dopaminoagonisti^{75,76}. Perché questi farmaci favoriscono in alcuni soggetti lo sviluppo del GAP e di altri DCI? La terapia dopaminergica agisce sui circuiti frontostriatali, riportando all'efficienza quei circuiti colpiti dalla diminuita stimolazione dopaminergica connessa alla Malattia di Parkinson, ma mandando in overdose i circuiti non ancora colpiti dalla diminuita stimolazione dopaminergica^{77,78}. In particolare il circuito frontostriatale dorsolaterale torna in efficienza mentre il circuito frontostriatale orbitale va in overdose⁷⁹. La levodopa, a livello orbitofrontale, favorisce l'apprendimento dalle proprie azioni che ricevono rinforzi e ostacola l'apprendimento dalle proprie azioni che ricevono punizioni, risul-

tando in un'aumentata sensibilità ai rinforzi ed ad una scarsa sensibilità alle punizioni^{80,81}. Alcuni autori, sottolineando che la levodopa aumenta i livelli di dopamina in modo fasico, fanno notare che questo meccanismo potrebbe essere più marcato nei soggetti trattati con dopaminoagonisti, che aumentano i livelli di dopamina in modo tonico, ed essere una delle cause del GAP nei soggetti con Malattia di Parkinson^{82,83}. Altri autori riportano che in soggetti sani il dopaminoagonista pramipexolo diminuisce l'attività di strutture coinvolte nella processazione delle ricompense, quali il globus pallidus ed il nucleo striato ventrale, durante un compito di scelta; sulla base di questi evidenze, sostengono che il GAP e gli altri DCI nei soggetti con Malattia di Parkinson potrebbero essere un tentativo maladattativo di ripristinare livelli di funzionamento ottimali di un sistema di valutazione delle ricompense ipoattivo⁸⁴. Sono necessari ancora ulteriori studi per chiarire l'effetto dei dopaminoagonisti sul funzionamento del sistema frontostriatale orbitale, sul processo di valutazione delle ricompense ad esso connesso, e come questo possa riflettersi a livello comportamentale in un'aumentata propensione al GAP. Allo stato attuale si sa comunque che i pazienti con Malattia di Parkinson in terapia dopaminergica hanno prestazioni deficitarie nei compiti decisionali⁸⁵⁻⁸⁷, che come riportato in precedenza sono indici dell'abilità di adattare le proprie scelte alle modifiche delle contingenze di rinforzo/punizione¹⁴. Alcune evidenze suggeriscono che tali difficoltà siano da imputare ad un aumento dell'impulsività dovuto alla terapia dopaminergica, valutato in un compito decisionale con differenti tempi possibili di attesa per l'effettuazione delle proprie scelte⁸⁸. Infine occorre ricordare che risultati empirici supportano l'ipotesi che il GAP appartenga, insieme al DOC, allo spettro ossessivo compulsivo, collocandosi all'estremo impulsivo di questa dimensione psicopatologica^{89,90}. Il DOC e la sua analisi in relazione alla dimensione impulsività viene presa in esame nel prossimo paragrafo.

Impulsività nel disturbo ossessivo compulsivo

Il DOC si caratterizza per la presenza di ossessioni, cioè idee, pensieri, impulsi o pensieri immaginari persistenti, vissuti come intrusivi e inappropriati, che causano ansia o disagio marcati,

e compulsioni, cioè comportamenti ripetitivi o azioni mentali il cui obiettivo è quello di prevenire o ridurre l'ansia o il disagio, e non quello di fornire piacere o gratificazione⁹¹. Nel DSM IV-TR¹⁵ il DOC è collocato tra i disturbi d'ansia ma nella discussione scientifica iniziata in vista della stesura del futuro DSM V, è stato proposto di collocarlo in una categoria diagnostica a sé stante⁹². L'approccio attuale al DOC ritiene che disfunzioni a livello neurobiologico giochino un ruolo cruciale nell'eziologia di questa psicopatologia; in particolare il circuito frontostriatale, che sostiene l'integrazione di informazioni limbiche di natura emozionale nelle risposte comportamentali, e coinvolge la corteccia orbitofrontale, i gangli della base ed il talamo, sembra coinvolto nell'espressione del DOC⁹³⁻⁹⁴. Il ruolo della diatesi genetica nell'espressione del DOC è ben evidenziata da recenti studi che evidenziano deficit del funzionamento esecutivo in generale, orbitofrontale in particolare, in soggetti sani parenti di primo grado di soggetti con DOC⁹⁵⁻⁹⁶. La disfunzione orbitofrontale-striatale è ben evidenziata da studi di risonanza magnetica funzionale sia da studi neuropsicologici⁹⁷⁻¹⁰¹. Un livello patologico di impulsività può essere presente nei soggetti con DOC¹⁰²⁻¹⁰⁴ ed è una caratteristica frequente nei disturbi dello spettro ossessivo compulsivo¹⁰⁵. Lo studio dell'impulsività nel DOC suscita interesse per alcune caratteristiche comuni tra sintomi compulsivi e sintomi impulsivi, entrambi causati da difficoltà di inibizione comportamentale. Hollander⁸⁹ ha, infatti, ipotizzato l'esistenza di uno spettro impulsivo-compulsivo, cioè un continuum clinico che va da un estremo in cui le difficoltà di inibizione di associano ad una tendenza alla sovrastima del pericolo e all'evitamento del rischio (nel DOC¹⁰⁶) ad un estremo in cui le difficoltà di inibizione di associano ad una ridotta percezione della pericolosità e ad una elevata ricerca del pericolo (nei DCI). Così nei soggetti con DOC l'incapacità di inibire risposte comportamentali si manifesterebbe nelle compulsioni, vissute come egodistoniche dai soggetti stessi. Nei soggetti con DCI l'incapacità di inibire risposte comportamentali si manifesterebbe nei comportamenti impulsivi, vissuti come egosintonici dai soggetti stessi. Altri autori¹⁰⁷ sottolineano come compulsività e impulsività possano rappresentare differenti dimensioni psicopatologiche, che si possono intersecare o essere ortogonali l'una con l'altra. Ciò

significa che anche se i sintomi compulsivi sono generalmente egodistonici ed i sintomi impulsivi sono generalmente egosintonici, tra essi vi sarebbero numerosi elementi comuni quali la riduzione dell'ansia, la presenza di risposte perseveranti che ostacolano il raggiungimento di obiettivi e l'effettiva compresenza in entrambi i tipi di disturbi di elementi egodistonici ed egosintonici. Infine altri autori, mettendo in evidenza più le differenze che le somiglianze tra impulsività e compulsività, in particolare per quanto riguarda i differenti profili di personalità delle popolazioni cliniche caratterizzate da questi sintomi comportamentali, ritengono che esse siano due costrutti divergenti¹⁰⁸.

Se da un punto di vista clinico la relazione tra impulsività e compulsività rimane una questione aperta, studi neuropsicologici dimostrano che i soggetti con DOC hanno difficoltà nel processo che sta alla base di entrambe queste manifestazioni cliniche, cioè l'inibizione di risposte motorie, come rilevato nei compiti di Go-NoGo e Stop al Segnale⁹⁵⁻⁹⁹. La tendenza all'impulsività dei soggetti con DOC si evidenzia anche nei compiti decisionali, in cui emerge una difficoltà ad integrare cambiamenti delle contingenze di rinforzo-punizione nelle proprie scelte¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

Impulsività nel disturbo bipolare

Il DP si caratterizza per alterazioni cicliche dell'umore, che quindi passa da fasi depressive a fasi maniacali (con umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile, accompagnato da altri sintomi tra i quali autostima ipertrofica, ridotto bisogno di sonno, logorrea, fuga delle idee, distraibilità, agitazione psicomotoria), intervallate da periodi di eutimia, cioè di stabilità dell'umore¹⁵⁻¹¹¹. Nonostante i numerosi studi a riguardo, sono ancora relativamente ignoti i meccanismi neurobiologici sottostanti il DP¹¹⁵. Studi di neuroimmagine strutturale su soggetti adulti chiamano in causa la corteccia prefrontale, soprattutto a livello orbitale, la corteccia cingolata anteriore e, a livello sottocorticale, l'amigdala e lo striato ventrale¹¹²⁻¹¹⁴. Un minore volume della corteccia orbitofrontale viene riscontrata dagli studi di neuroimmagine strutturale già in soggetti adolescenti con DP¹¹⁵; in questi studi vengono inoltre rilevate anomalie della sostanza bianca prefrontale, probabilmente imputabili ad una disorganizzazione assonale¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Studi di neuroimmagine funzionale riportano pattern di attivazione neurale differente tra soggetti con DP e soggetti di controllo¹¹⁷; in particolare, differenti pattern sono riportati durante compiti di inibizione della risposta motoria, sia in soggetti in fase maniacale¹¹⁸ sia in soggetti in fase eutimica¹¹⁹. Gli studi di neuroimmagine funzionale riportano comunque risultati non definitivi, probabilmente a causa delle differenze nei campioni di pazienti selezionati, quali stato dell'umore al momento dell'esame (depressione, mania, eutimia), trattamento farmacologico in atto e compiti somministrati¹²⁰⁻¹²¹.

Così come per il DOC, il ruolo della diatesi genetica nell'espressione del DP è ben evidenziata da recenti studi neuropsicologici che evidenziano deficit del funzionamento cognitivo, in particolare di quello esecutivo, in soggetti sani, parenti di primo grado di soggetti con DP¹²²⁻¹²⁴.

L'impulsività è un sintomo clinico frequentemente riscontrato nel DP, soprattutto nelle fasi maniacali¹²⁵, ma anche nelle fasi eutimiche¹²⁶. Soggetti in fase maniacale e soggetti in fase eutimica riportano simili livelli di impulsività alla BIS11¹²⁷⁻¹²⁸, mentre differenze si riscontrano nel livello di impulsività tra soggetti in fase maniacale e soggetti in fase depressiva¹²⁹. Di particolare significatività clinica sembra essere la comorbidità del DP con l'Abuso di sostanze: soggetti con tale sintomatologia hanno un elevato livello di impulsività rispetto a soggetti con DP ma senza Abuso di sostanze¹³⁰⁻¹³¹. Studi neuropsicologici hanno confermato la disfunzione prefrontale dei soggetti con DP connessa ad un'elevata impulsività: i soggetti di questa popolazione clinica riportano prestazioni deficitarie rispetto ai soggetti di controllo, sia in compiti di inibizione delle risposte motorie, quali i compiti di Go-No-Go e Stop al Segnale, in fase maniacale ed in fase eutimica¹³²⁻¹³⁴, sia in compiti di integrazione delle modifiche delle contingenze di rinforzo-punizione nelle proprie scelte, quali i compiti decisionali, in fase maniacale ed in fase eutimica¹³⁵⁻¹³⁶.

Conclusioni

In questa rassegna si sono presi in esame alcuni disturbi psicopatologici, collocati nell'Asse I del DSM IV-TR, in cui si riscontrano frequentemente livelli clinici di impulsività. Ciò ha permesso di stabilire l'utilità dell'esame neuropsicologico dell'impulsività nel DDAI, nel GAP, nel DOC e

nel DP, un esame che permette di evidenziare i processi cognitivi sottostanti all'impulsività manifesta a livello comportamentale. In tutti questi disturbi psicopatologici, l'esame neuropsicologico permette di riscontrare deficit sia della capacità di inibire risposte comportamentali già predisposte, sia della capacità di modificare le proprie strategie comportamentali in seguito a cambiamenti delle contingenze di rinforzo/punizione.

Anche se in questa rassegna ci si è concentrati sui risultati dell'esame neuropsicologico, l'impulsività e la propensione al rischio sono tra le caratteristiche comportamentali la cui analisi promette i maggiori risultati, grazie all'integrazione dell'approccio neuropsicologico con quello psicometrico. Se a questo si aggiunge il contemporaneo uso delle neuroimmagini e lo studio del ruolo dei polimorfismi genetici nel determinare aspetti comportamentali come l'impulsività, si può ragionevolmente pensare che nei prossimi anni si possa verificare un salto in avanti nella comprensione dei complessi meccanismi genetici, neurali e cognitivi che determinano un comportamento complesso come l'impulsività, migliorando anche i possibili interventi terapeutici e riabilitativi.

Bibliografia

- 1 Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. *Psychiatric aspects of impulsivity*. Am J Psychiatry 2001;158:1783-93.
- 2 Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR. *Impulsivity, compulsivity and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited*. Biol Psychiatry 2008;63:253-5.
- 3 Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. *Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale*. J Clin Psychol 1995;51:768-74.
- 4 Fossati A, Di Ceglie A, Acquarini E, Barratt ES. *Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) in nonclinical subjects*. J Clin Psychol 2001;57:815-28.
- 5 Congdon E, Lesch KP, Canli T. *Analysis of DRD4 and DAT polymorphism and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147B:27-32.
- 6 Congdon E, Canli T. *A neurogenetic approach to impulsivity*. J Pers 2008;76:1447-83.
- 7 Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. *Response inhibition and impulsivity: an fMRI study*. Neuropsychologia 2003;41:1959-66.
- 8 Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MA, Nery FG, Soares JC. *A voxel-based morphom-*

- etry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1188-95.
- ⁹ Llewellyn DJ. *The psychology of risk taking: toward the integration of psychometric and neuropsychological paradigms*. *Am J Psychol* 2008;121:363-76.
- ¹⁰ Cloninger CR. *A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal*. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
- ¹¹ Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. *A psychological model of temperament and character*. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-90.
- ¹² Fossati A, Cloninger CR, Villa D, Borroni S, Grazioli F, Giarolli L, et al. *Reliability and validity of the Italian version of the Temperament and Character Inventory-Revised in an outpatient sample*. *Compr Psychiatry* 2007;48:380-7.
- ¹³ Chamberlain SR, Sahakian BJ. *The neuropsychiatry of impulsivity*. *Curr Op Psychiatry* 2007;20:255-61.
- ¹⁴ Franken IHA, van Strien JW, Nijs I, Muris P. *Impulsivity is associated with behavioral decision making deficits*. *Psychiatry Res* 2008;158:1-63.
- ¹⁵ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. American Psychiatric Association 2000.
- ¹⁶ Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. *Inhibition and the right inferior prefrontal cortex*. *Trend Cogn Sci* 2004;8:170-6.
- ¹⁷ Romine C, Reynolds C. *A model of the development of frontal lobe functioning findings from a meta-analysis*. *Appl Neuropsychol* 2005;12:190-201.
- ¹⁸ Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. *Cognition* 1994;50:7-15.
- ¹⁹ Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, et al. *Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbitofrontal cortex*. *J Neurosci* 1999;20:9029-38.
- ²⁰ Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. *Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease*. *Behav Neurol* 2004;15:77-85.
- ²¹ Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. *Decision under ambiguity and decision under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules*. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:86-99.
- ²² Kringelbach ML. *The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience*. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:691-702.
- ²³ Stuss DT, Knight RK. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press 2002.
- ²⁴ Stuss D, Levine B. *Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes*. *Ann Rev Psychol* 2002; 53:401-33.
- ²⁵ Metcalfe J, Mischel W. *A hot/cool system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower*. *Psychol Rev* 1999;106:3-19.
- ²⁶ Poletti M. *Deficit dei processi di cognizione sociale nella demenza frontotemporale: una base cognitiva per i disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale*. *Giorn It Psicopat* 2008;14:197-210.
- ²⁷ Alvarez JA, Emory E. *Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review*. *Neuropsychol Rev* 2006;16:17-42.
- ²⁸ Baddeley AD. *Working Memory: looking back and looking forward*. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:829-39.
- ²⁹ Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. *The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology*. *Psychol Med* 2005; 35:163-74.
- ³⁰ Brennan AR, Arnsten AF. *Neural mechanism underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function*. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:236-45.
- ³¹ Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. *Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis*. *Neuropsychol Rev* 2007;17:39-59.
- ³² Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B, et al. *Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with ADHD*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:303-10.
- ³³ Barkley RA. *Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD*. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
- ³⁴ Barkley RA. *Adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of empirically based treatments*. *J Psychiatr Pract* 2004;10:39-56.
- ³⁵ Dobler VB, Anker S, Gilmore J, Robertson IH, Atkinson J, Manly T. *Asymmetric deterioration of spatial awareness with diminishing levels of alertness in normal children and children with ADHD*. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1230-48.
- ³⁶ Halperin JM, Schulz KP. *Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Psychol Bull* 2006;132:560-81.

- ³⁷ Sergeant J. *The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder*. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:7-12.
- ³⁸ Nigg JT. *Is ADHD a disinibitory disorder?* *Psychol Bull* 2001;127:571-98.
- ³⁹ Lijffijt M, Kenemans JL, Verbaten MN, van Engeland H. *A meta-analytic review of stopping performance in attention deficit hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control?* *J Abnorm Psychol* 2005;114:216-25.
- ⁴⁰ Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. *A meta analysis of working memory impairments in children with attention deficit hyperactivity disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:377-84.
- ⁴¹ Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. *Validity of the executive function theory of attention deficit/hyperactivity disorder: a meta analytic review*. *Biol Psychiatry* 2005;57:1336-46.
- ⁴² Diamond A. *Attention-deficit disorder without hyperactivity: a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit hyperactivity disorder with hyperactivity*. *Develop Psychopathol* 2005;17:807-25.
- ⁴³ Nigg JT. *Neuropsychologic theory and findings in attention deficit-hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade*. *Biol Psychiatry* 2005;57:1424-35.
- ⁴⁴ Stefanatos GA, Baron IS. *Attention deficit hyperactivity disorder: a neuropsychological perspective towards DSM-V*. *Neuropsychol Rev* 2007;17:39-59.
- ⁴⁵ Luman M, Oosterlan J, Sergeant JA. *The impact of reinforcement contingencies on AD/HD; a review and theoretical appraisal*. *Clin Psychol Rev* 2005;25:183-213.
- ⁴⁶ Toplak ME, Jain U, Tannock R. *Executive and motivational processes in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. *Behav Brain Funct* 2005;27:1-8.
- ⁴⁷ Thorell LB. *Do delay aversion and executive function deficits make distinct contributions to the functional impact of ADHD symptoms? A study of early academic skill deficits*. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:1061-70.
- ⁴⁸ Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, et al. *The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD*. *J Abnorm Child Psychol* 2001;29:215-28.
- ⁴⁹ Müller UC, Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Steinhausen HC. *Online measurement of motivational processes: introducing the Continuous Delay Aversion Test (ConDAT)*. *J Neurosci Method* 2006;151:45-51.
- ⁵⁰ Bitsakou P, Antrop I, Wiersema JR, Sonuga-Barke EJ. *Probing the limits of delay intolerance: preliminary young adult data from the Delay Frustration Task (DeFT)*. *J Neurosci Method* 2006;151:38-44.
- ⁵¹ Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R. *Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction*. *Trend Cogn Sci* 2006;10:117-23.
- ⁵² Sonuga-Barke EJ, Dalen L, Remington B. *Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention deficit/hyperactivity disorder symptoms?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:335-42.
- ⁵³ Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. *Volitional disorders: a proposal for DSM-V*. *World J Biol Psychiatry* 2008;30:1-14.
- ⁵⁴ Scherrer JF, Slutske WS, Xian H, Waterman B, Shah KR, Volberg R, et al. *Factors associated with pathologic gambling at 10 years follow up in a national sample of middle aged men*. *Addiction* 2007;102:970-8.
- ⁵⁵ La Barbera D, La Cascia C. *Il gioco d'azzardo patologico*. *Noos Aggiornamenti in Psichiatria* 2008;14:129-138.
- ⁵⁶ Kertzman S, Lowengrub K, Aizer A, Nahum ZB, Kotler M, Dannon PN. *Stroop performance in pathological gamblers*. *Psychiatry Res* 2006;142:1-10.
- ⁵⁷ Marazziti D, Catena Dell'osso M, Conversano C, Consoli G, Vivarelli L, Mungai F, et al. *Executive function abnormalities in pathological gamblers*. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:7.
- ⁵⁸ Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, et al. *An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1990-4.
- ⁵⁹ Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. *Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings*. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:123-41.
- ⁶⁰ Kertzman S, Lowengrub K, Aizer A, Vainder M, Kotler M, Dannon PN. *Go-no-go performance in pathological gamblers*. *Psychiatry Res* 2008;161:1-10.
- ⁶¹ Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annucci A, Bellodi L. *Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients*. *Biol Psychiatry* 2002;15:334-41.
- ⁶² Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwara E, Kessler J, Markowitsch HJ. *Decision making impairments in patients with pathological gambling*. *Psychiatry Res* 2005;133:91-9.
- ⁶³ Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. *Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, al-*

- cohol dependents, persons with Tourette syndrome and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:137-51.
- 64 Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. *Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls*. *Addiction* 2006;101:534-47.
- 65 Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. *Psychophysiological determinants and concomitants of deficient decision making in pathological gamblers*. *Drug Alcohol Depend* 2006;84:231-9.
- 66 Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, Van Den Brink W. *The role of self-reported impulsivity and reward sensitivity vs. neurocognitive measures of disinhibition and decision making in the prediction of relapse in pathological gamblers*. *Psychol Med* 2008;38:41-50.
- 67 Forbush KT, Shaw M, Graeber MA, Hovick L, Meyer VJ, Moser DJ, et al. *Neuropsychological characteristics and personality traits in pathological gambling*. *CNS Spectr* 2008;13:306-15.
- 68 Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. *Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2006;21:2068-72.
- 69 Grosset KA, Macphee G, Pal G, Stewart D, Watt A, Davie J, et al. *Problematic gambling on dopamine agonists: not such a rarity*. *Mov Disord* 2006;12:2206-8.
- 70 Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. *Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease*. *Neurology* 2006;66:1750-2.
- 71 Cannas A, Solla P, Floris GL, Serra G, Tacconi P, Marrosu MG. *Aberrant sexual behaviours in Parkinson's disease during dopaminergic treatment*. *J Neurol* 2007;254:110-2.
- 72 Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. *Punding prevalence in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2007;15:1179-81.
- 73 Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K. *Hedonistic homeostatic Dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-8.
- 74 Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. *Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
- 75 Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. *Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease*. *Arch Neurol* 2006;63:969-73.
- 76 Voon V, Fox SH. *Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease*. *Arch Neurol* 2007;64:1089-96.
- 77 Gotham A, Brown R, Marsden C. *Levodopa treatment may benefit or impair frontal function in Parkinson's disease*. *Lancet* 1986;2:970-1.
- 78 Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. *Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa*. *Brain* 1988;111:299-321.
- 79 Owen AM. *Cognitive dysfunction in Parkinson's Disease: the role of frontostriatal circuitry*. *Neuroscientist* 2004;10:525-37.
- 80 Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. *By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism*. *Science* 2004;306:1940-3.
- 81 Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. *Dopamine dependent prediction errors underpin reward seeking behaviour in humans*. *Nature* 2006;442:1042-5.
- 82 Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. *Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation and medication in parkinsonism*. *Science* 2007;318:1309-12.
- 83 Witt K. *Decision Making in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2007;22:1371-2.
- 84 Riba J, Krämer UM, Heldmann M, Richter S, Münte TF. *Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward related brain activity*. *Plos One* 2008;3:1-5.
- 85 Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. *Effects of Parkinson Disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling*. *Cogn Behav Neurology* 2005;18:185-92.
- 86 Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. *Controlled study of decision making and cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2007;22:1430-5.
- 87 Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. *Decision making in Parkinson's disease: analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task*. *Mov Disord* 2008;23:547-52.
- 88 Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. *L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease*. *Neuropsychologia* 2003;41:1431-41.
- 89 Hollander E. *Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs*. *Br J Psychiatry* 1998;(Suppl 35):7-12.
- 90 Durdle H, Gorey KM, Stewart SH. *A meta analysis examining the relations among pathological gambling, obsessive compulsive disorder, and obsessive compulsive traits*. *Psychol Rep* 2008;103:485-98.

- ⁹¹ Pallanti S, Hollander E. *Obsessive-compulsive disorder spectrum as a scientific "metaphor"*. *CNS Spectr* 2008;13(Suppl 14):6-15.
- ⁹² Hollander E, Braun A, Simeon D. *Should OCD leave the anxiety disorders in the DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders*. *Depress Anxiety* 2008;25:317-29.
- ⁹³ Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. *Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder*. *Br J Psychiatry* 1998;(Suppl 35):26-37.
- ⁹⁴ Damsa C, Kosel M, Moussally J. *Current status of brain imaging in anxiety disorders*. *Curr Op Psychiatry* 2009;22:96-110.
- ⁹⁵ Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, et al. *Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive compulsive disorder*. *Am J Psychiatry* 2007;164:335-8.
- ⁹⁶ Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. *Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder and their unaffected relatives*. *Science* 2008;321:421-2.
- ⁹⁷ Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. *The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers*. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399-419.
- ⁹⁸ Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. *Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive compulsive disorder and trichotillomania*. *Am J Psychiatry* 2006;163:1282-4.
- ⁹⁹ Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins T W, Sahakian BJ. *A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania*. *Neuropsychologia* 2007;45:654-62.
- ¹⁰⁰ Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, et al. *Reduced orbitofrontal striatal activity on a reversal learning task in obsessive compulsive disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1225-36.
- ¹⁰¹ Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del Campo N, et al. *Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder*. *Brain* 2007;130:3223-36.
- ¹⁰² Stein DJ, Hollander E, Simeon D, Cohen L. *Impulsivity scores in patients with obsessive compulsive disorder*. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:240-1.
- ¹⁰³ Matsunaga H, Kiriiike N, Matsui T, Oya K, Okino K, Stein DJ. *Impulsive disorders in Japanese adult patients with obsessive compulsive disorder*. *Compr Psychiatry* 2005;46:43-9.
- ¹⁰⁴ Smari J, Bouranel G, Thornora Eiethsdottir S. *Responsibility and impulsivity and their interaction in relation to obsessive compulsive symptoms*. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2008;39:228-33.
- ¹⁰⁵ Tavares H, Gentil V. *Pathological Gambling and obsessive compulsive disorder: towards a spectrum of disorders of volition*. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:107-17.
- ¹⁰⁶ Richter MA, Summerfeldt LJ, Joffe RT, Swinson RP. *The Tridimensional Personality Questionnaire in obsessive compulsive disorder*. *Psychiatry Res* 1996;65:185-8.
- ¹⁰⁷ McElroy SL, Phillips KA, Keck PE. *Obsessive compulsive spectrum disorder*. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl.10:33-51.
- ¹⁰⁸ Summerfeldt LJ, Huta V, Swinson RP. *Personality and obsessive compulsive disorder*. In: Swinson RP, Anthony MM, Rachman S, Richter MA, editors. *Obsessive compulsive disorder: theory, research and treatment*. Nw York, NY: Guilford 1998.
- ¹⁰⁹ Cavadini P, Bassi T, Zorzi C, Bellodi L. *The advantages of choosing antiobsessive therapy according to decision-making functioning*. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:628-31.
- ¹¹⁰ Cavadini P, Gorini A, Bellodi L. *Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making*. *Neuropsychol Rev* 2006;1:3-15.
- ¹¹¹ Fountoulakis KN. *The contemporary face of bipolar illness: complex diagnostic and therapeutic illness*. *CNS Spectr* 2008;13:763-74.
- ¹¹² Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. *Neurobiology of bipolar disorder*. *Expert Rev Neurother* 2008;8:93-110.
- ¹¹³ Clark L, Sahakian BJ. *Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder*. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:153-63.
- ¹¹⁴ Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM. *Voxel-based study of structural changes in first episode patients with bipolar disorder*. *Biol Psychiatry* 2007;61:776-81.
- ¹¹⁵ Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lencz T, Lim K, et al. *Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:79-86.
- ¹¹⁶ Adler CM, Adams J, Del Bello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. *Evidence of a white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study*. *Am J Psychiatry* 2006;163:322-4.
- ¹¹⁷ McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J, Hall J, Sussmann JED, Shankar P, et al. *Prefrontal function and*

- activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:378-84.
- ¹¹⁸ Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, Eliassen JC, Lamy M, Fleck DE, et al. *MRI brain activation in first episode bipolar mania during a response inhibition task*. *Early Interv Psychiatry* 2008;2:225-33.
- ¹¹⁹ Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. *Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task*. *Am J Psychiatry* 2005;162:1697-705.
- ¹²⁰ Phillips ML, Vieta E. *Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V*. *Schizophr Bull* 2007;33:893-904.
- ¹²¹ Yurgelun-Todd DA, Ross AJ. *Functional magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder*. *CNS Spectr* 2006;11:287-97.
- ¹²² Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, et al. *Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder*. *Psychol Med* 2008;11:1-11.
- ¹²³ Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. *Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review*. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1426-38.
- ¹²⁴ Giakoumaki SG, Roussos P, Rogdaki M, Karli C, Bitsios P, Frangou S. *Evidence of a disrupted pre-pulse inhibition in unaffected siblings of bipolar disorder patients*. *Biol Psychiatry* 2007;62:1418-22.
- ¹²⁵ Strakowski SM, Fleck DE, Del Bello MP, Adler CM, Shear PK, McElroy SL, et al. *Characterizing impulsivity in mania*. *Bipolar Disord* 2009;11:41-51.
- ¹²⁶ Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. *Impulsivity and bipolar disorder*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:313-20.
- ¹²⁷ Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. *Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2003;73:105-11.
- ¹²⁸ Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, et al. *Trait impulsivity in patients with mood disorders*. *J Affect Disord* 2007;100:227-31.
- ¹²⁹ Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller FG. *Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2008;106:241-8.
- ¹³⁰ Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. *Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse*. *Bipolar Disord* 2004;6:204-12.
- ¹³¹ Kathleen Holmes M, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Serap Monkul E, Nery FG, et al. *Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse*. *Bipolar Disord* 2009;11:33-40.
- ¹³² Bora E, Yucel M, Pantelis C. *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta analytic review of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. *J Affect Disord* 2009;113:1-20.
- ¹³³ Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. *The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder*. *Eur Psychiatry* 2006;21:270-3.
- ¹³⁴ Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. *Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition*. *J Affect Disord* 2009;116:30-6.
- ¹³⁵ Yechiam E, Hayden EP, Bodkins M, O'Donnell BF, Hetrick WP. *Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach*. *Psychiatry Res* 2008;30:142-52.
- ¹³⁶ Adida M, Clark L, Pomietto P, Kaladjian A, Besnier N, Azorin JM, et al. *Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients*. *Bipolar Disord* 2008;10:829-37.