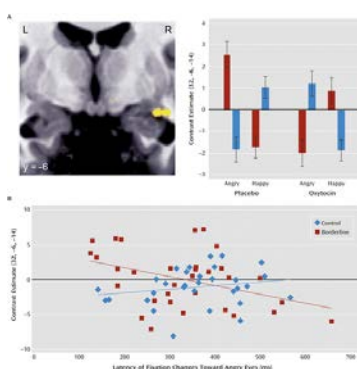


Correlati neurobiologici del Disturbo Borderline di personalità

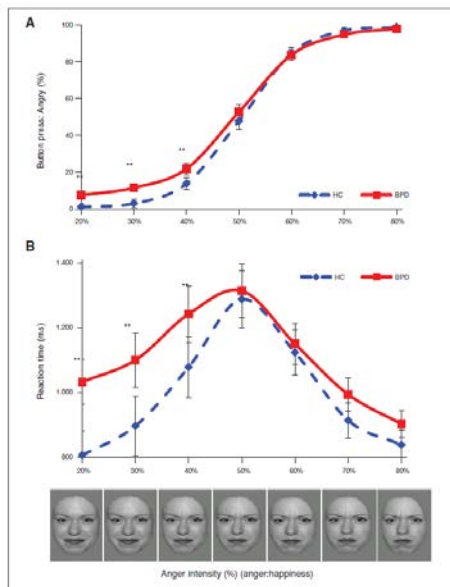
(a cura di Francesco Franza)

Il Disturbo Borderline di Personalità [*Borderline personality disorder (BPD)*] è un grave disturbo mentale caratterizzato da iper-eccitazione emotiva, tendenza alla rabbia, ostilità associata alla rabbia e da comportamenti impulsivi. I pazienti con BPD percepiscono più negativamente dei soggetti di controllo facce ambigue, presentano una iniziale più forte attenzione e stato di allerta alle difficoltà e alla presentazione di espressioni facciali negative. Rispetto alla percezione delle minacce sociali, tendono ad attribuire risentimento e aggressività agli altri e, inoltre, attribuiscono più facilmente rabbia a espressioni facciali ambigue, favorendo il conflitto e l'aggressività reattiva.

I cenni neurobiologici del BPD, presentati in questo articolo sono raccolti ed elaborati da un recente lavoro di Bertsch et al. (2018) in cui è stato riportato che da diversi anni è stata dimostrata che la disregolazione emotiva nel BPD è associata con un incremento della reazione limbica a stimoli emotivi negativi o socialmente minacciosi. Circa 20 anni fa, i primi studi di risonanza magnetica funzionale avevano rilevato un'aumentata risposta dell'amigdala alle espressioni facciali e/o a foto di immagini di volti esprimenti le diverse emozioni. Successive indagini hanno riscontrato una prolungata attivazione dell'amigdala a stimoli emotivi. Questi risultati sono stati replicati in diversi studi sintetizzati in una meta-analisi del gruppo di Schulze (2016). In questa meta-analisi i pazienti affetti da BPD hanno presentato un'aumentata attivazione dell'amigdala sinistra e della corteccia cingolata posteriore, associate a brusche risposte della corteccia prefrontale bilaterale dorsolaterale, durante l'elaborazione di stimoli emotivi negativi, rispetto al gruppo di controllo. L'elevata risposta dell'amigdala è, invece, moderata nel gruppo di pazienti che assumevano farmaci. Il gruppo di pazienti drug-free, inoltre, presenta una iperattività limbica, mentre non c'è alcuna differenza nel gruppo di pazienti in trattamento farmacologico. Schulze et al. concludono che le disfunzionalità delle regioni cerebrali limbiche e prefrontali dorsolaterali sono una caratteristica fondamentale del BPD e sono associate, quindi, alla valutazione del BPD come un disturbo della disregolazione delle emozioni.



Non solo una aumentata attivazione della amigdala ma anche della corteccia insulare in risposta a stimoli emotivi negativi suggerisce un'elevata generazione di emozioni "bottom-up" che potrebbe essere alla base l'ipersensibilità alla minaccia comportamentale presente nel BPD. Questo legame tra l'attivazione della amigdala e l'ipersensibilità alla minaccia è supportato da diversi studi di neuroimaging. In uno studio di Bertsch e collaboratori pubblicato nel *The American Journal of Psychiatry* del 2013, è stata osservata una forte risposta dell'amigdala all'esposizione di facce arrabbiate nei pazienti con BPD. I pazienti borderline mostravano un'ipersensibilità alla minaccia sociale già nelle prime fasi riflessive dell'elaborazione delle informazioni. Gli autori hanno, inoltre, osservato anche che l'ossitocina può ridurre l'ipersensibilità alla minaccia sociale e quindi ridurre la rabbia e il comportamento aggressivo nel disturbo borderline di personalità o in altri disturbi psichiatrici con un'aggressività reattiva potenziata dalle minacce.



Inoltre, l'ipersensibilità alla minaccia sembra essere associata anche ad alterazioni in molti stadi del processamento delle informazioni visive come dimostrato dalle registrazioni elettroencefalografiche durante un compito di classificazioni delle emozioni. I pazienti con BPD presentano una precoce aumentata risposta in alcune aree striatali ed extra-striatali, probabilmente guidata da un aumentato rapido feedback della amigdala. Lo studio di Izurieta Hidalgo et al. (2016) ha anche osservato la presenza di compromissioni nelle fasi successive dell'elaborazione strutturale, categoriale e contestuale delle informazioni facciali

Sebbene gli studi di neuroimaging ed EEGrafiche indicano un legame tra l'ipersensibilità alla minaccia e un aumentato eccitamento nel BPD, un altro studio che ha misurato la conduttanza cutanea in risposta a stimoli emotivi negativi non ha rilevato alcuna differenza tra i pazienti con BPD e volontari sani (Niedtfeld et al., 2017).

Alcuni autori hanno studiato, utilizzando l'elettromiografia, anche un altro aspetto associato alla ipersensibilità alla minaccia, l'imitazione emotiva. Matzke et al. (2014) hanno trovato un'aumentata attivazione imitativa del muscolo corrugatore superficiale in risposta a espressioni facciali di rabbia nei pazienti con BPD rispetto a volontari sani.

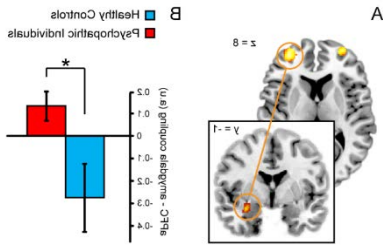


Quindi, un aumento della minima o del contagio emotivo è in linea con il concetto di differenziazione sé-altro disturbata e può aumentare ulteriormente la salienza soggettiva dello stimolo e il livello associato di eccitazione.

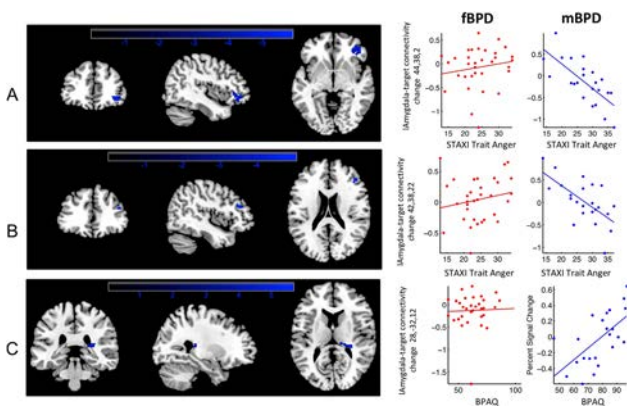
Oltre all'iniziale ipersensibilità alla minaccia, i pazienti BPD sono caratterizzati da deficit nella regolazione delle risposte emotive, che è associata ad aree della corteccia prefrontale laterale e mediale coinvolte nel meccanismo di controllo "top-down" e nella modulazione delle azioni emotive.

Tra i vari studi, la meta-analisi di Schulze ha evidenziato una ridotta attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale in risposta a stimoli emotivi negativi in pazienti con BPD. In generale, i pazienti con BPD preferiscono utilizzare strategie di regolazione delle emozioni cognitive maladattive, come la ruminazione, rispetto alle strategie adattive, come la rivalutazione situazionale. Per questo motivo, la maggior parte degli studi ha evidenziato disregolazioni delle attività delle regioni prefrontali (in particolare quelle prefrontali orbitofrontali e ventrolaterali) associate alla rivalutazione delle risposte emotive a stimoli emotivi negativi nei pazienti BPD.

Insieme ai risultati che indicano che una adeguata terapia comportamentale dialettica sia associata a un decremento dell'attività prefrontale ed a un miglioramento della connettività prefronto- limbica [Schmitt et al., 2016], la regolazione delle emozioni può essere correlata a un deficit nella coordinazione tra le aree prefrontali e limbiche, e in particolare l'amigdala.



In un gruppo di soggetti adulti maschi criminali con elevata aggressività è stato osservato un ridotto controllo prefrontale sull'amigdala. Questi dati potrebbero riflettere un correlato neurale comune per i deficit nel controllo delle azioni emotive, l'inibizione comportamentale e, quindi, l'aggressività reattiva (Volman et al., 2016)



È interessante notare che Herpertz et al. (2017) hanno rilevato differenze di genere nelle risposte neurali durante le reazioni aggressive immaginate. Rispetto ai pazienti di sesso femminile con BPD e i volontari maschi sani, i pazienti maschi con BPD hanno mostrato attivazioni più forti nell'area della amigdala di sinistra, delle corteccie orbitofrontali e dorsolaterali prefrontali di sinistra mentre immaginavano di agire aggressivamente contro un altro individuo. È stata riscontrata, quindi, una scarsa regolazione top-down del comportamento nei pazienti maschi con BPD,

mentre nel sesso femminile tali aree sembrano essere meno eccitate e le pazienti hanno una maggiore capacità di smorzare le tensioni aggressive.

Complessivamente, l'ipersensibilità alle minacce e la scarsa regolazione delle emozioni sono state trovate essere strettamente correlate a risposte aumentate e prolungate dell'amigdala, così come ad una ridotta inibizione prefrontale dell'amigdala nel BPD. Queste alterazioni possono essere strettamente correlate nelle difficoltà interpersonali nei pazienti BPD, così come una aumentata aggressività reattiva.

Questo è in accordo con i risultati di ampi studi trasversali e longitudinali che hanno indicato la disregolazione emotiva come il mediatore più importante e unico dell'aggressività reattiva nella BPD.

Sebbene alcuni studi recenti suggeriscono significativi effetti dei farmaci e di genere, ancora poco è conosciuto sui loro effetti e sull'influenza dei disturbi in comorbilità o degli eventi avversi precoci sui correlati neurali del processamento disturbato delle emozioni nel BPD.

Dal punto di vista clinico, è interessante notare che cambiamenti delle attivazioni e della funzionalità dell'amigdala e della corteccia prefrontale sono stati riscontrati dopo la somministrazione della terapia dialettica comportamentale (Goodman et al., 2014) nei pazienti con BPD.

Per quanto riguarda i nuovi interventi sperimentali, vi sono alcune evidenze che la somministrazione intranasale del neuropeptide ossitocina può portare ad una riduzione dell'amigdala e dell'aumentata risposta dell'insula a stimoli emotivi negativi nei pazienti con BPD (Lischke et al., 2017; Bertsch K et al., 2013).

Studi sull' Ossitocina

Il neuropeptide ossitocina è coinvolto nel comportamento sociale. Negli individui sani, la somministrazione intranasale di ossitocina reduce l'ansia e lo stress nelle situazioni sociali., aumenta la valutazione delle espressioni facciali e sposta l'attenzione dalle informazioni negative a quelle positive., sebbene le differenze individuale e i fattori situazionali giochino un ruolo importante. Studi di neuroimaging indicano che gli effetti della ossitocina sono modulati dall'amigdala. Nei maschi sani la somministrazione di ossitocina reduce l'attività nell'amigdala (dorsale e materiale anteriore) agli stimoli emotivi negativi, che può riflettere un meccanismo neuronale delle sue proprietà ansiolitiche. Effetti contrari, sono stati osservati nelle donne sane.

I diversi studi indicano che i trattamenti psicoterapeutici consolidati focalizzati sulla disregolazione emotiva e nuovi interventi sperimentali possono essere considerati per affrontare i correlati neurali dell'elaborazione di emozioni disturbate, così come l'ipersensibilità alla minaccia in pazienti con BPD.

Riferimenti bibliografici

Bertsch K, Hillmann K, Herpertz SC. Behavioral and Neurobiological Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder. *Psychopathology* 2018;51:76-82

Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kästel T, Schnell K, Büchel C, Herpertz SC: Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1169–1177.

Izurieta Hidalgo NA, Oelkers-Ax R, Nagy K, Mancke F, Bohus M, Herpertz SC, Bertsch K: Time course of facial emotion processing in women with borderline personality disorder: an ERP study. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41: 16–26.

Herpertz SC, Nagy K, Ueltzhöffer K, Schmitt R, Mancke F, Schmahl C, Bertsch K: Brain mechanisms underlying reactive aggression in borderline personality disorder – sex matters. *Biol Psychiatry* 2017; 82: 257–266.

Goodman M, Carpenter D, Tang CY, Goldstein KE, Avedon J, Fernandez N, Mascitelli KA, Blair NJ, New AS, Triebwasser J, Siever LJ, Hazlett EA: Dialectical behavior therapy alters emotion regulation and amygdala activity in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 2014; 57: 108–116.

Lischke A, Herpertz SC, Berger C, Domes G, Gamer M: Divergent effects of oxytocin on (para-)limbic reactivity to emotional and neutral scenes in females with and without borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017; 12: 1834.

Matzke B, Herpertz SC, Berger C, Fleischer M, Domes G: Facial reactions during emotion recognition in borderline personality disorder: a facial electromyography study. *Psychopathology* 2014; 47: 101–110.

Niedtfeld I, Defiebre N, Regenbogen C, Mier D, Fenske S, Kirsch P, Lis S, Schmahl C: Facing the problem: impaired emotion recognition during multimodal social information processing in borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2017; 31: 273–288.

Schmitt R, Winter D, Niedtfeld I, Herpertz SC, Schmahl C: Effects of psychotherapy on neuronal correlates of reappraisal in female patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1: 548–557.

Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* 2016; 79:97-106.

Volman I, von Borries AK, Bulten BH, Verkes RJ, Toni I, Roelofs K: Testosterone modulates altered prefrontal control of emotional actions in psychopathic offenders. *eNeuro* 2016