

XXXI CONGRESSO NAZIONALE SIPF
Siena 9-11 novembre 2023
Museo Santa Maria della Scala



Siena, 10 Novembre 2023

INHIBITORY DEFICITS DO NOT NECESSARILY RESULT IN IMPULSIVE BEHAVIORS

Giovanni Mirabella
giovanni.mirabella@unibs.it



**Department of Clinical and Experimental
Sciences. University of Brescia**



**Mediterranean Neurological Institute
(IRCCS) Department of Neuroscience**

COSA SI INTENDE CON COMPORTAMENTI IMPULSIVI?



Sono comportamenti che vengono eseguiti sotto la spinta di un'impellente pulsione senza che siano valutate le possibili conseguenze... sono **«frammenti di comportamento che sfuggono al controllo volontario»**



I comportamenti impulsivi si manifestano in molti disturbi del neurosviluppo e causano un deficit nel funzionamento personale, sociale o scolastico





L'incapacità di trattenere impulsi viene spesso spiegata con un deficit del **CONTROLLO INIBITORIO!**

In effetti il **CONTROLLO INIBITORIO** è una "*funzione esecutiva*" indispensabile per generare comportamenti flessibili ed adattivi...

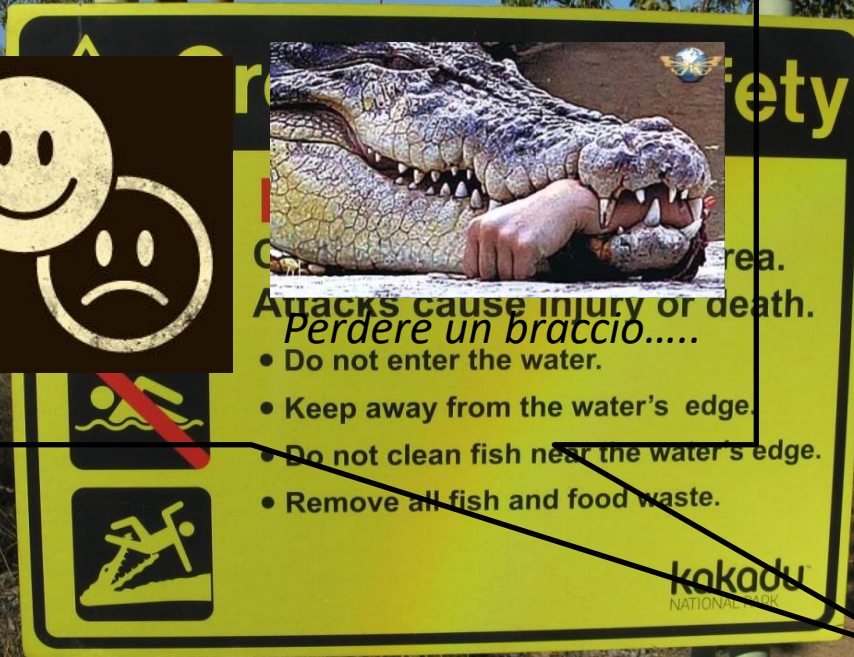


PREPARAZIONE E INIBIZIONE DI UN'AZIONE

Noi dobbiamo selezionare e eseguire delle azioni SOLO quando queste sono opportune, **ovvero quando i costi associati ad esse sono minori dei benefici**

Ha senso nuotare tra i coccodrilli?

Adrenaline
and fun



frontiers in
SYSTEMS NEUROSCIENCE

REVIEW ARTICLE
published: 03 November 2014
doi: 10.3389/fnys.2014.00206



Should I stay or should I go? Conceptual underpinnings of goal-directed actions

Giovanni Mirabella^{1,2*}

¹ Istituto Neurologico Mediterraneo, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

² Department of Physiology and Pharmacology 'V. Erspamer', La Sapienza University, Rome, Italy

Mirabella (2014) Front Syst. Neurosci. 8:206

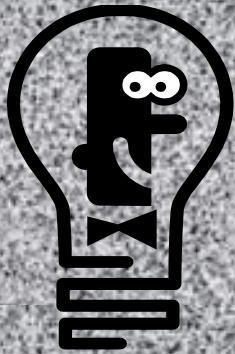
MA SICCOME VIVIAMO IN UN MONDO IMPREDICIBILE...



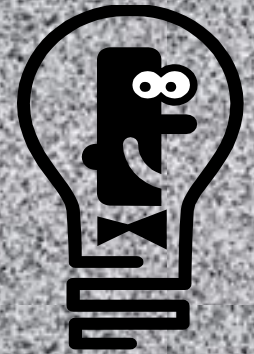
... tutte le nostre decisioni hanno un certo grado di *incertezza* relativamente risultato finale di un'azione, perciò *abbiamo sviluppato l'abilità di cancellare le azioni incipienti*

Mirabella & Lebedev (2017) J Neurophysiology 117(3):1305-1319

Mirabella (2014) Front Syst Neurosci. 8:206

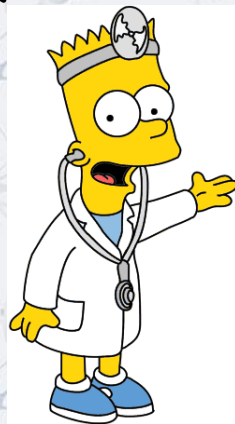


Il controllo inibitorio non è una funzione esecutiva unica, ma ha più componenti (e.g. motor vs. interference inhibition).



L'inibizione motoria si riferisce alla capacità di inibire ***una risposta motoria pianificata***

L'inibizione delle interferenze si riferisce alla capacità di ***risolvere conflitti*** dovuti a caratteristiche degli stimoli irrilevanti ma incompatibili con la risposta corretta...

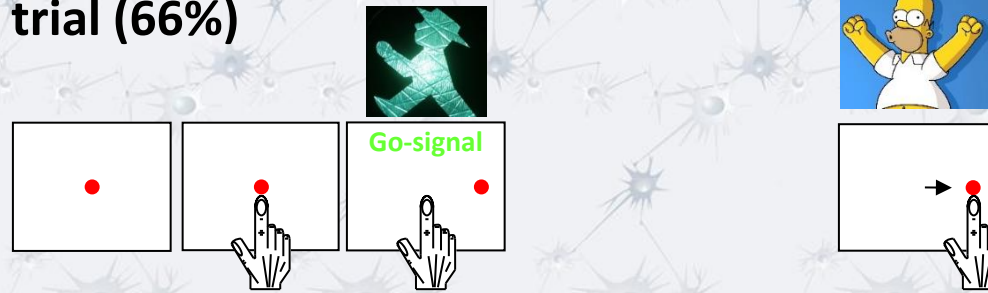


Siccome le persone con scarso controllo degli impulsi **eseguono movimenti non consoni al contesto**, è ragionevole pensare che **l'inibizione motoria sia la componente del controllo inibitorio più colpita**.

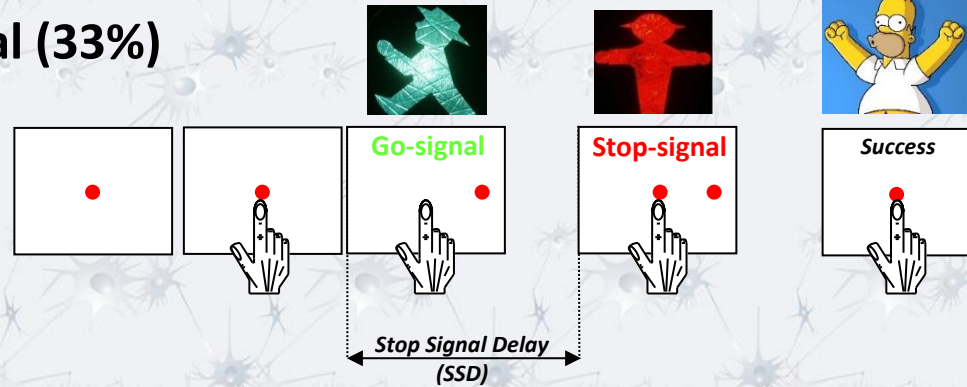


STOP SIGNAL TASK (VERSIONE CON I MOVIMENTI DI PRENSIONE)

No-STOP trial (66%)



STOP trial (33%)



Mirabella et al (2006) Exp Brain Res.
174:240-55



Questo compito permette di misurare
due tipi di controllo inibitorio motorio...



L'inibizione reattiva: l'abilità di un soggetto di reagire all'istruzione di stop (viene misurata con lo SSRT)

L'inibizione proattiva: l'abilità di un soggetto di adattare la sua strategia motoria in relazione al contesto in cui opera (viene misurata con l'***effetto contesto***)

Nella **MODALITÀ DI INIBIZIONE REATTIVA** il soggetto reagisce quando si presenta un problema, ovvero **quando vede** un ragno velenoso si immobilizza (per non essere morso)...



Nella **MODALITÀ DI INIBIZIONE PROATTIVA**, il soggetto, che sa della potenziale minaccia, (nel bosco ci sono tanti ragni velenosi), cerca di prevenirla e passeggia con cautela (preattiva il controllo inibitorio reattivo) per poter vedere in **anticipo** i ragni.



La sindrome di Tourette e il disturbo ossessivo compulsivo sono due esempi paradigmatici di condizioni in cui gli impulsi non sono ben controllati...ma la natura di questi impulsi e i tipi di comportamenti ripetitivi sono diversi...quindi...



Il controllo inibitorio è
impattato nello stesso modo?

RESEARCH ARTICLE

Movement Disorders, Vol. 33, No. 6, 2018

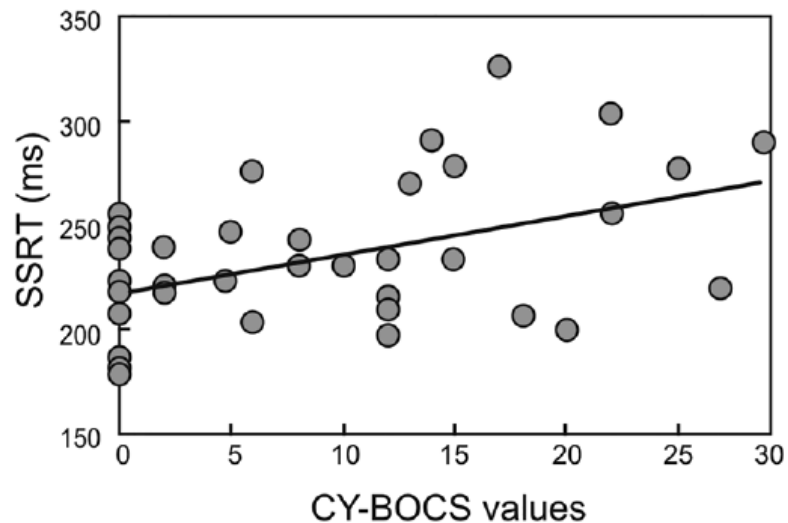
Inhibition Is Impaired in Children With Obsessive-Compulsive Symptoms but Not in Those With Tics

Christian Mancini, MA,¹ Francesco Cardona, MD,² Valentina Baglioni, MD,² Sara Panunzi, MD,² Patrizia Pantano, MD,^{2,3} Antonio Suppa, MD, PhD,^{2,3} and Giovanni Mirabella, PhD ^{1,3*}

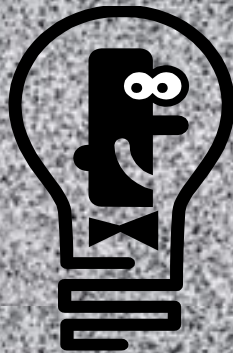
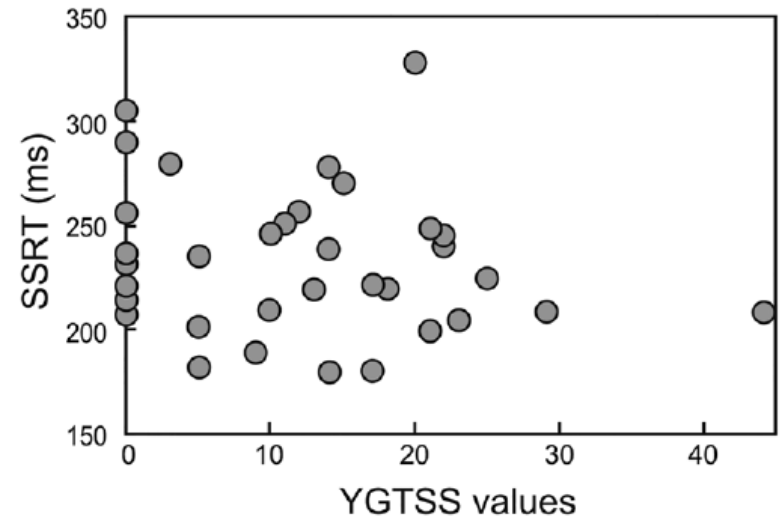
37 pazienti (età 11±2.3 anni) con OCD, TS o OCD+TS. Tutti erano drug naïve e, a parte sindromi ansiose, non avevano altre comorbidità (37 controlli sani)

LO SSRT CORRELA CON LA GRAVITÀ DEI SINTOMI DEGLI OCD MA NON CON LA GRAVITÀ DEI TIC

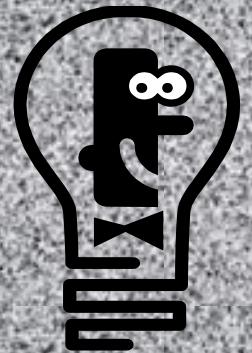
ODC symptoms severity
(Spearman rho=0.39; $P=0.015$)



Tic severity
(Spearman rho=-0.19; $P=0.25$)

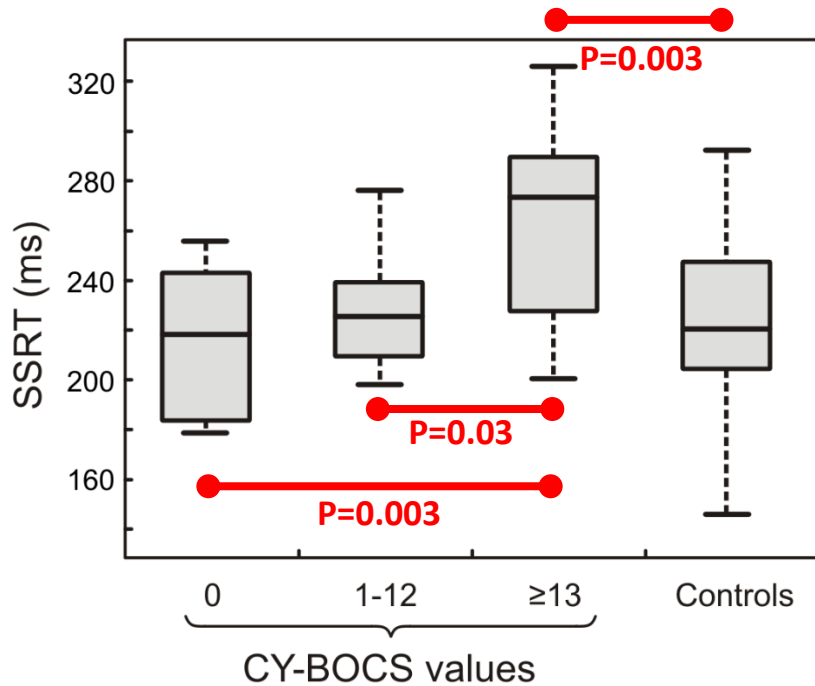


Più gravi sono i sintomi degli OCD più lo SSRT è lungo (ovvero meno efficiente è l'inibizione reattiva)



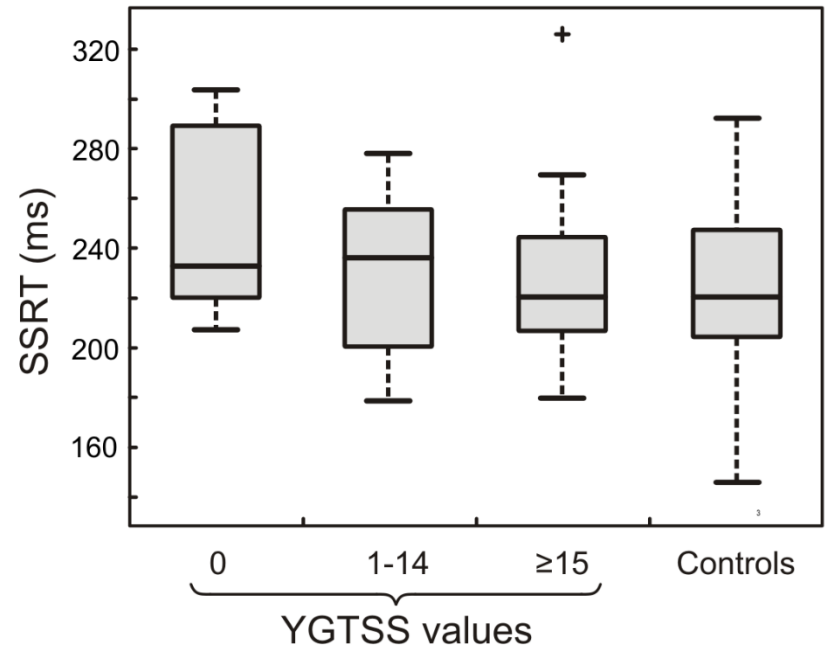
LO SSRT CORRELA CON LA GRAVITÀ DEI SINTOMI DEGLI OCD MA NON CON LA GRAVITÀ DEI TIC

ODC symptoms severity



One-way ANOVA
($F[3,70]=5.6$, $P=0.002$, $\eta_p^2=0.19$)

Tic severity



One-way ANOVA
($F[3,70]=1.28$, $P=0.29$, $\eta_p^2=0.04$)



Sia l'inibizione reattiva che quella proattiva correlano con la gravità dei sintomi OCD, ma non con quella della gravità dei tic (i.e. il controllo inibitorio nei tourettici puri è paragonabile a quello dei controlli sani).

SINDROME DI TOURETTE



SINDROME OSSESSIVO- COMPULSIVA



Mancini et al (2018) Mov Disord. 3:950-959

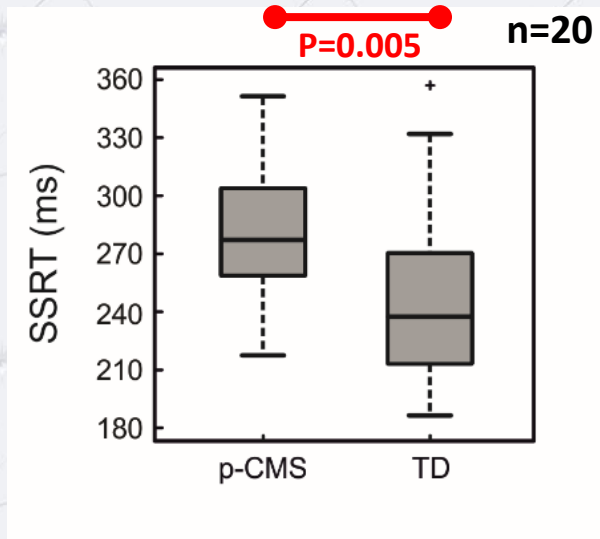


Ciò suggerisce che **il meccanismo cognitivo che sottostà al controllo dei tic e delle compulsioni è diverso.**

IL CASO DELLE STEREOTIPIE MOTORIE COMPLESSE PRIMARIE (p-CMS)

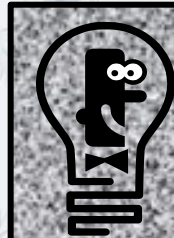
20 pazienti con p-CMS (età 7.4 ± 1.1 anni). Tutti erano drug naïve e, a parte sindromi ansiose, senza altre comorbidità (20 controlli sani)

REACTIVE INHIBITION



Two-tailed t-test

$t(38)=3$; $p=0.005$; Choen's $D=0.97$



Rispetto ai controlli sani age-matched il controllo inibitorio reattivo è deficitario quello proattivo è intatto



Mirabella et al (2020) Cortex 124:250-259

CORTEX 124 (2020) 250-259

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cortex

ELSEVIER

Special Issue "The Neuropsychology of Unwanted Thoughts and Actions":
Research Report

Children with primary complex motor stereotypies show impaired reactive but not proactive inhibition

Check for updates

Giovanni Mirabella ^{a,b,*}, Christian Mancini ^a, Francesca Valente ^b and Francesco Cardona ^c

Riassumendo...

SINDROME DI TOURETTE



Mancini et al (2018) Mov Disord. 3:950-959

SINDROME OSSESSIVO-COMPULSIVA



STEREOTIPIE MOTORIE PRIMARIE



Mirabella et al (2020) Cortex. 124:250-259

SINDROME DELLO SPETTRO AUTISTICO



Schmitt et al. (2018) J Child Psychol Psychiatry, 59: 586-95

DISTURBO DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE ED IPERATTIVITÀ



van Hulst et al (2018) Psychol Med; 48: 2515-21



Questi risultati suggeriscono che l'impulsività non può essere spiegata semplicemente con un deficit del *controllo inibitorio*

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

INVITED REVIEW

Inhibitory control and impulsive responses in neurodevelopmental disorders

GIOVANNI MIRABELLA^{1,2} 

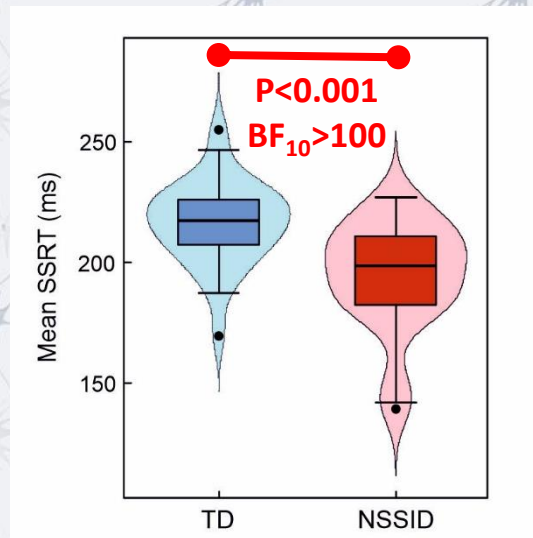
1 Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia; **2** Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed, Pozzilli, Italy.

Correspondence to Giovanni Mirabella at Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia University, Viale Europa, 11, 25123 Brescia, Italy. E-mail: giovanni.mirabella@unibs.it

IL PARADOSSO DEI PAZIENTI CON AUTOLESIONISMO NON SUICIDARIO

28 ragazzi con NSSID (età $15,6 \pm 1.3$ anni). Tutti erano drug naïve e, a parte sindromi ansiose, senza altre comorbidità (28 controlli sani)

REACTIVE INHIBITION



 I soggetti con NSSID hanno un'inibizione reattiva **MIGLIORE** dei soggetti sani! L'inibizione proattiva è comparabile




Received: 13 February 2023 | Accepted: 26 September 2023

DOI: 10.1111/dmcn.15794

Developmental medicine & Children Neurology

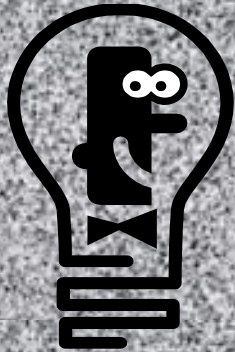
ORIGINAL ARTICLE

Enhanced reactive inhibition in adolescents with non-suicidal self-injury disorder

Giovanni Mirabella^{1,2}  | Christian Mancini¹ | Susanna Pacifici³ | Daiana Guerrini³ | Arianna Terrinoni³

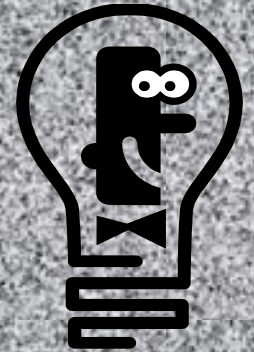
Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications

Jeffrey W. Dalley¹⁻³ and Trevor W. Robbins^{1,3}

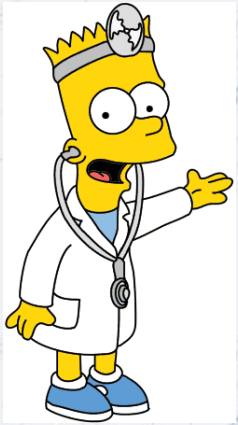


**L'impulsività NON è un costrutto unico,
ma ha almeno due macro-domini:**

- a) L'IMPULSIVITÀ MOTORIA**
- b) L'IMPULSIVITÀ DECISIONALE**



Nel primo caso i soggetti sono impulsivi perchè incapaci di trattenere dei movimenti che sono svantaggiosi...nel secondo perchè i loro processi di valutazione non funzionano correttamente



A differenza degli altri disordini, il controllo inibitorio nella **sindrome di Tourette** è **inalterato** e negli **autolesionisti** l'inibizione reattiva è addirittura **migliore** che nei sani, quindi non mostrano impulsività motoria....

Tuttavia potrebbero soffrire di un'impulsività decisionale...

In entrambi i casi i gesti potrebbero essere **triggerati da un rinforzo negativo**: a) nella *sindrome di Tourette per eliminare una tensione interna*; b) nel *caso degli autolesionisti la percezione del dolore sostituisce il pensiero negativo*



CONCLUSIONI



I costrutti dell'impulsività e del controllo inibitorio sono articolati in più domini e si sovrappongono solo in parte



I meccanismi che sottostanno all'incapacità di controllare gli impulsi sono molto eterogenei e non possono essere spiegati da un generico problema del controllo inibitorio



Quindi i deficit dell'inibizione non rappresentano una caratteristica transdiagnostica dei disordini del neurosviluppo con scarso controllo dell'impulsività



Identificare il tipo di problema del controllo inibitorio può ***permettere di fare una diagnosi corretta e quindi di mettere in atto le strategie terapeutiche più appropriate!***

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
TASHAKKUR ATU
YAQHANYELAY
GRAZIE
MEHRBANI
PALDIES
YOU
BOLZIN
MERCY
THANK
YOU
BIYAN
SHUKRIA
MERCY

SPASIBO SNACHALHUYA NUHUN CHALTU WADEEJA MAITEKA YUSPAGARATAM HUI UNALCHEESH HATUR GU EKOJU SIKOMO MIMONCHAR

DANKSCHEEN

GRACIAS

ARIGATO

SHUKURIA

JUSPAXAR

TASHAKKUR ATU

YAQHANYELAY

GRAZIE

MEHRBANI

PALDIES

YOU

BOLZIN

MERCY

THANK

YOU

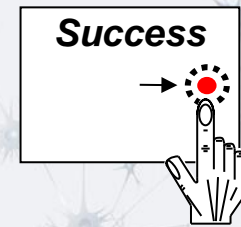
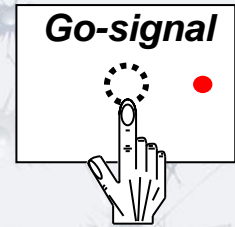
BIYAN

SHUKRIA

MERCY

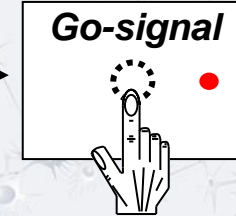
COME MISURARE L'INIBIZIONE PROATTIVA: L'EFFETTO CONTESTO

a) GO-ONLY TASK

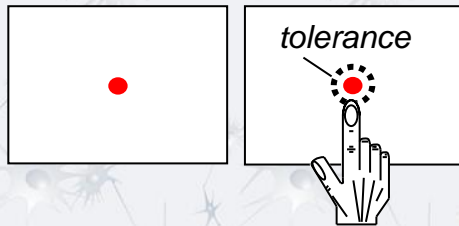
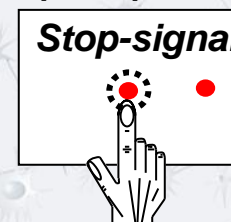
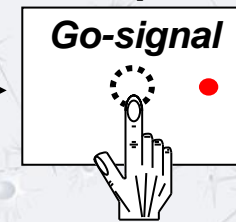


b) COUNTERMANDING TASK

1. No Stop trials (67%)



2. Stop trials (33%)



COGNITIVE NEUROPSYCHOLOGY, 2008, 25 (7-8), 996-1010

Psychology Press
Taylor & Francis Group

Context influences on the preparation and execution of reaching movements

Giovanni Mirabella

Department of Human Physiology, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

Pierpaolo Pani

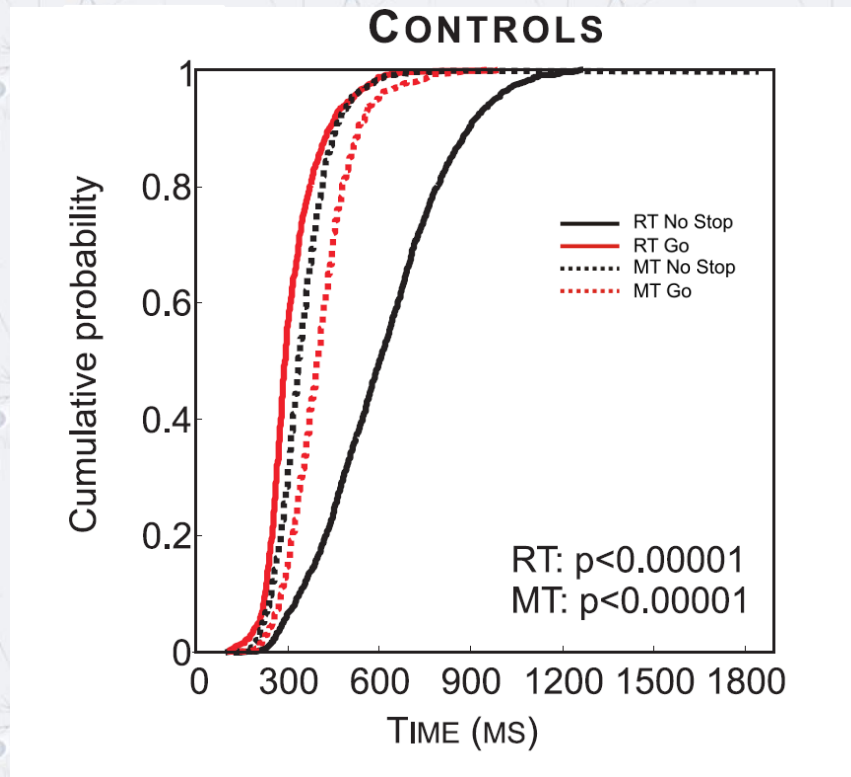
Department of Human Physiology and Pharmacology and Dottorato di Ricerca in Neurofisiologia, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

Stefano Ferraina

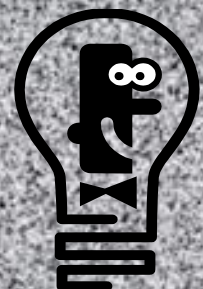
Department of Human Physiology and Pharmacology, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

Mirabella et al (2008) Cognitive Neuropsychol. 25: 996-1010

EFFETTO DELL'INIBIZIONE PROATTIVA IN SOGGETTI SANI



L' "effetto contesto" è il risultato di cambiamenti strategici nella pianificazione dei movimenti, che hanno luogo quando lo stesso movimento viene eseguito in contesti cognitivi diversi. Questa strategia rappresenta un'ottimizzazione dei costi/benefici



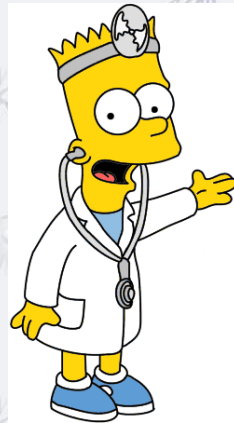
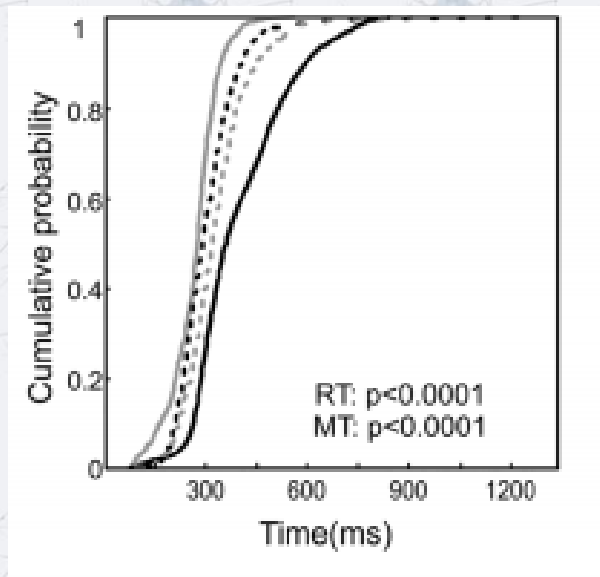
CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

TABLE 1. Clinical features of patients participating in the experiment

Participant	Gender	Age, y	Clinical diagnosis	YGTSS	CY-BOCS	Additional K-SADS-PL diagnosis	Total IQ
1	M	13.2	OCD	3	15	Mood disorder	131
2	M	9.8	TS	29	0		92
3	F	8.9	OCD	0	22	Separation anxiety disorder	82
4	F	9.2	OCD	0	27	Separation anxiety disorder	92
5	F	14.4	TS	25	0	Social anxiety disorder	106
6	M	9.3	TS	22	2		93
7	M	12.2	TS	23	6	Generalized anxiety disorder	100
8	M	8.8	TS	14	0		109
9	M	8.8	TS	5	0		107
10	M	8.5	TS	18	2	Separation anxiety disorder	104
11	M	10.4	TS	12	0		122
12	M	8.0	OCD	0	14		120
13	M	13.8	TS + OCD	21	12	Separation and generalized anxiety disorder	106
14	M	14.6	OCD	0	12	Oppositional disorder	125
15	M	10.8	TS	9	0		120
16	M	7.5	TS + OCD	20	17		110
17	M	7.5	TS + OCD	15	13		109
18	F	10.2	OCD	0	22	Generalized anxiety disorder	125
19	M	9.0	OCD	0	8		118
20	M	10.8	TS + OCD	14	25	Oppositional disorder	104
21	M	8.2	TS	11	0		108
22	M	10.9	OCD	0	18	Separation anxiety disorder, oppositional disorder	98
23	M	12.0	TS + OCD	22	8		83
24	M	9.9	TS	10	0	Social anxiety disorder	103
25	M	13.3	TS	17	0		120
26	F	7.2	TS	21	5	Mood disorder	120
27	M	9.5	TS	14	0	Separation and generalized anxiety disorder	107
28	M	13.7	OCD	0	29		91
29	M	14.0	TS	17	2		94
30	M	12.7	TS + OCD	14	6		118
31	M	12.3	OCD	0	12	Separation anxiety disorder	99
32	M	13.6	TS + OCD	10	12	Mood disorder, generalized anxiety disorder	106
33	F	15.1	OCD	5	20	Generalized anxiety disorder	81
34	M	10.8	OCD	5	15	Separation anxiety disorder	95
35	F	13.8	OCD	0	10	Separation and generalized anxiety disorder	96
36	M	10.8	TS	13	0	Generalized anxiety disorder	112
37	M	13.2	TS + OCD	44	12		131
Mean		11.0		11.70	9.35		106.41
SD		2.3		10.31	8.84		13.35

For each patient sex, age (years, months), clinical diagnosis, Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) total score (indicating the severity of tics), Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) total score (indicating the obsessive compulsive symptom severity), Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Lifetime Version (K-SADS-PL) results (indicating additional diagnosis of neuropsychiatric pathologies), and the total intelligence quotient (total IQ) are given. All but 2 OCD patients showed both obsessions and compulsions. CY-BOCS subtotal of compulsions was higher than that of obsessions (mean = 11 vs 7, respectively). All patients showed multiple obsessions and/or compulsions. Contamination (n = 9) and hoarding (n = 5) were the prevalent obsessions, whereas washing (n = 11), ordering (n = 10), checking (n = 9), and repetition (n = 9) were the prevalent compulsions. F, female; M, male; TS, Tourette syndrome; OCD, obsessive-compulsive disorder.

COME MISURARE L'INIBIZIONE PROATTIVA NELLA POPOLAZIONE



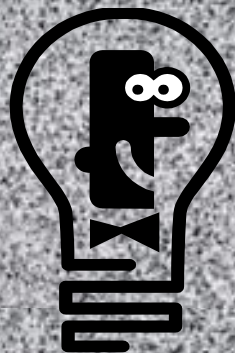
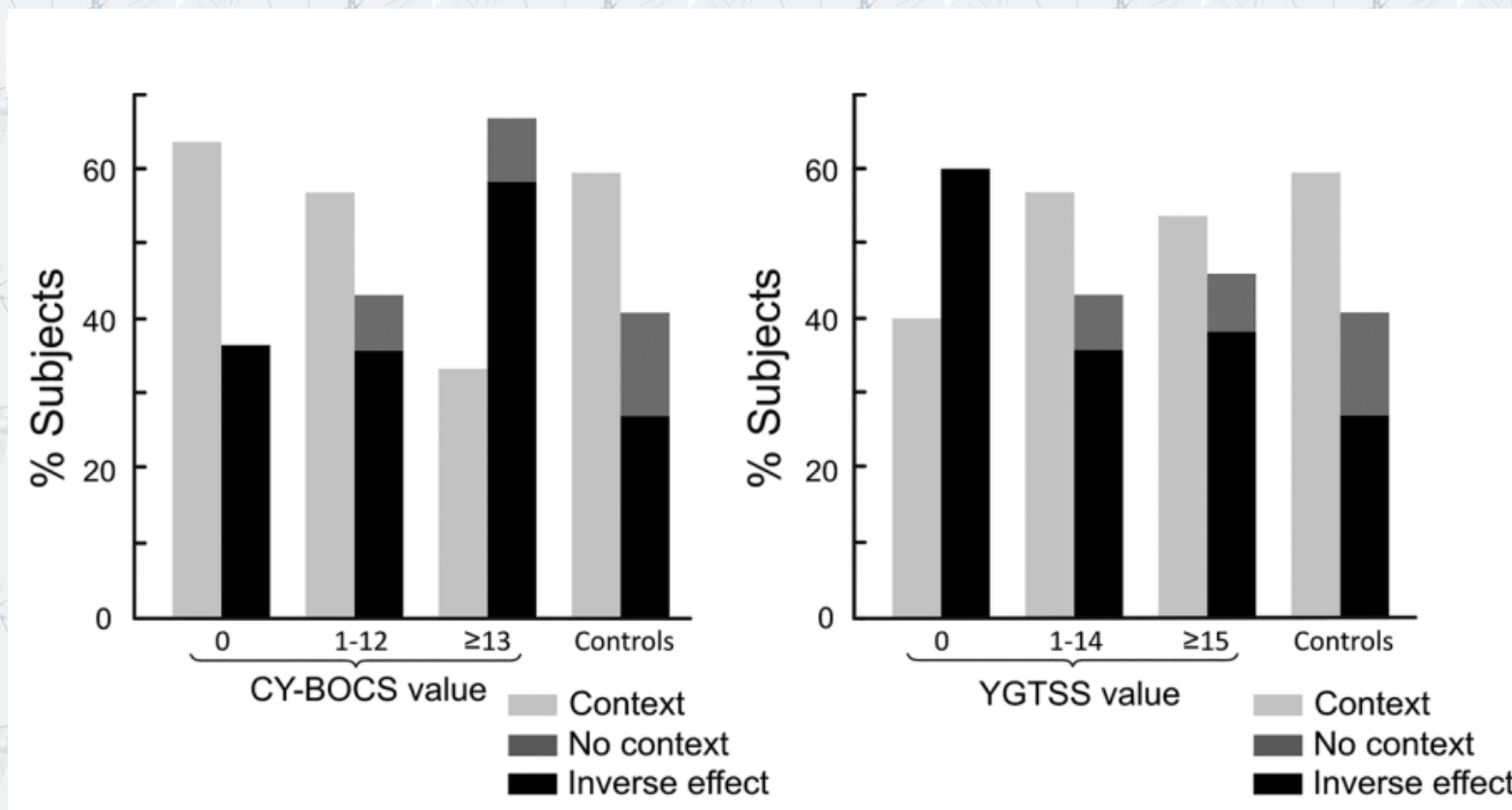
Questo soggetto ha il cosiddetto «effetto contesto»...

Altri soggetti possono non differire per i movement times («assenza di effetto contesto») oppure avere movement times più lunghi nei no-stop trials («effetto contesto inverso»)



Quindi si calcola la percentuale di soggetti che hanno un effetto contesto (=buona inibizione proattiva) e la si confronta con la percentuale di quelli che non hanno l'effetto contesto o lo hanno inverso

INIBIZIONE PROATTIVA E GRAVITÀ DEI SINTOMI



Rispetto ai controlli sani age-matched solo i soggetti con sintomi OCD moderati sono significativamente diversi



Jackson et al (2011) hanno trovato che pazienti con la Tourette hanno addirittura un controllo inibitorio migliore e hanno suggerito che tale miglioramento sia legato ad un reshaping dei circuiti cerebrali....

Jackson et al. (2011) Curr Biol 21:580-585



C'è una relazione tra il controllo inibitorio e dei cambiamenti dei circuiti cerebrali nei TS e negli OCD?



Psychiatry Research: Neuroimaging 297 (2020) 111044



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Psychiatry Research: Neuroimaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychresns



Articles

Loss in grey matter in a small network of brain areas underpins poor reactive inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder patients

Giovanni Mirabella^{a,b,s,*}, Neeraj Upadhyay^{c,d,s}, Christian Mancini^a, Costanza Gianni^c, Sara Panunzi^c, Nikolaos Petsas^c, Antonio Suppa^{b,c}, Francesco Cardona^c, Patrizia Pantano^{b,c}

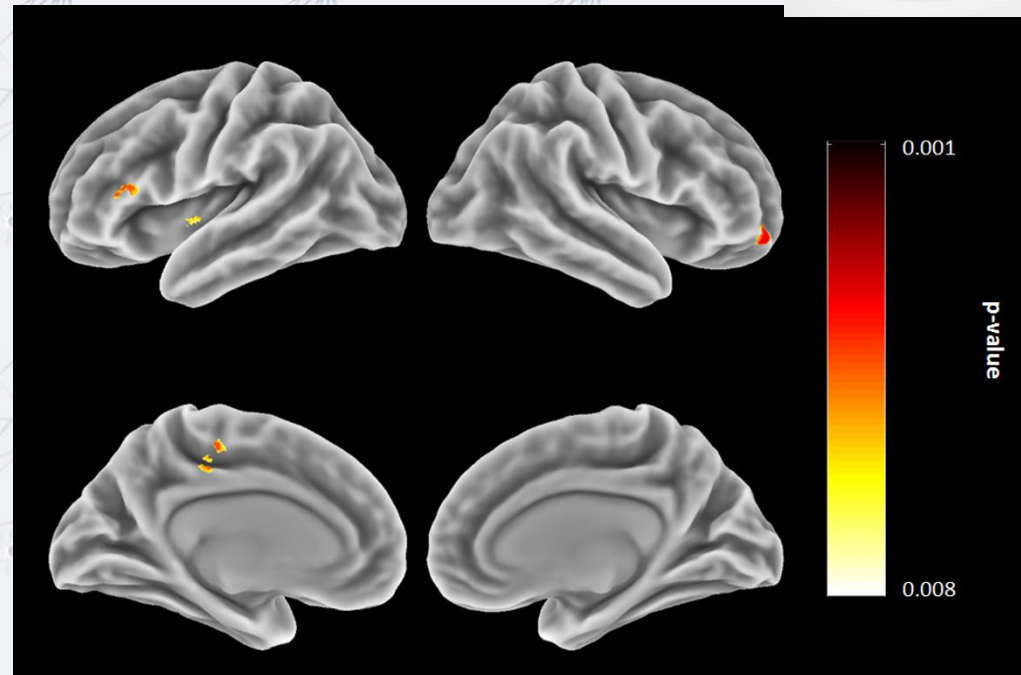


SOLO GLI OCD, MA NON I TS, MOSTRANO UNA DIFFERENZA NEL VOLUME DELLA GRAY MATTER RISPETTO AI CONTROLLI SANI

11 pazienti TS; 9 pazienti OCD e 12 controlli age-matched sono stati sottoposti ad una MRI 3T. Tramite la *voxel-based morphometric analysis* abbiamo calcolato le differenze nei volumi di GM and WM (considerando l'intero cervello).

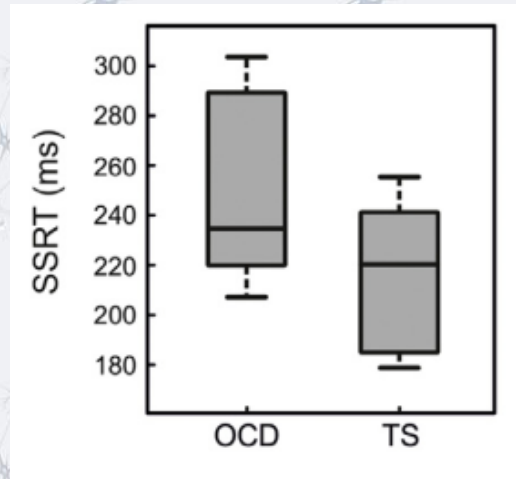
I TS avevano un volume di GM e WM non significativamente diverso dai controlli. Viceversa gli OCD avevano delle diminuzioni nel volume di GM in 5 regioni cerebrali:

- *left IFG*
- *left mid-cingulate gyrus*
- *right middle frontal gyrus*
- *left insula*
- *right medial orbitofrontal gyrus*

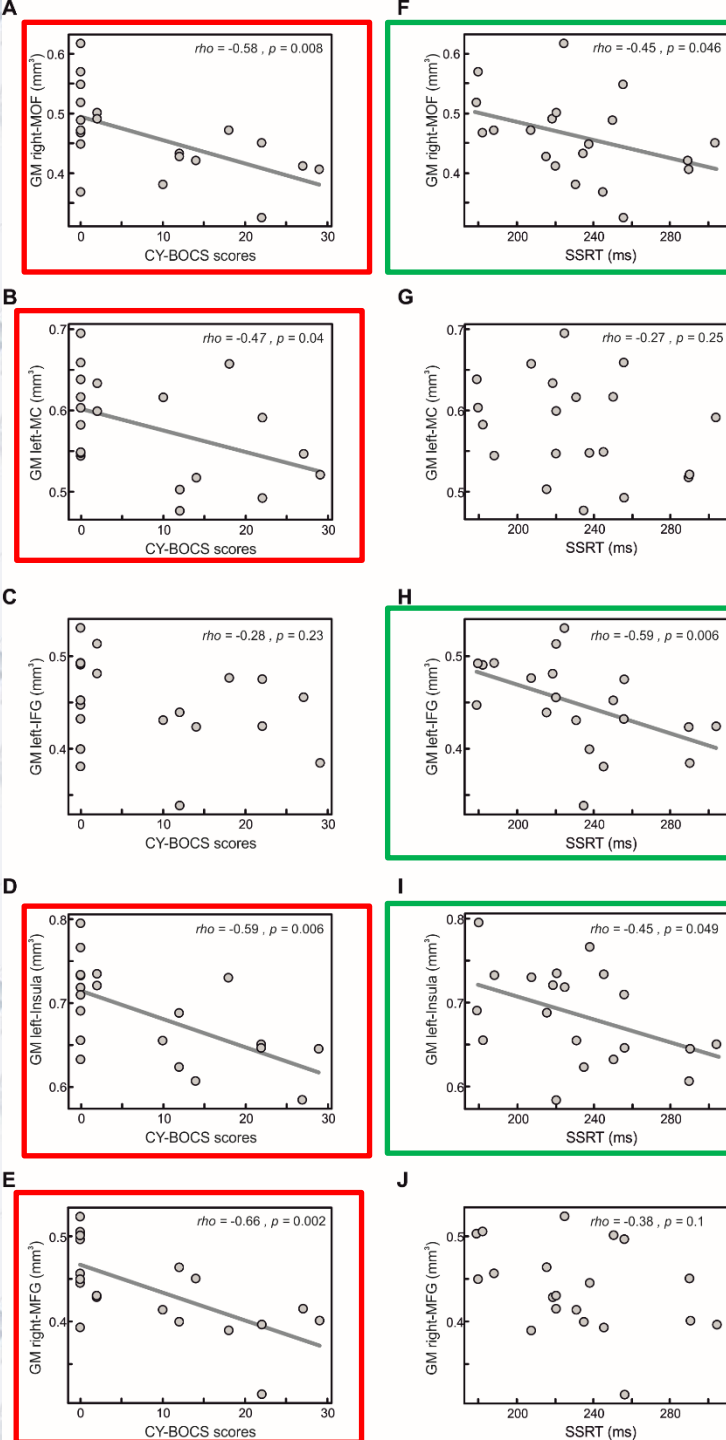


Ma che relazione c'è tra il volume della GM, i sintomi dell'OCD e lo SSRT?


CY BOCS
SSRT




- Il volume della GM del **left-IFG** è correlato inversamente con lo SSRT.
- I volumi della GM del **left-mid-cingulate gyrus** e del **right-MFG** erano inversamente correlate con i sintomi OCD
- I volumi della GM della **left insula** e del **right-MOG** correlano inversamente sia con i sintomi dell'OCD che con lo SSRT



CONCLUSIONI

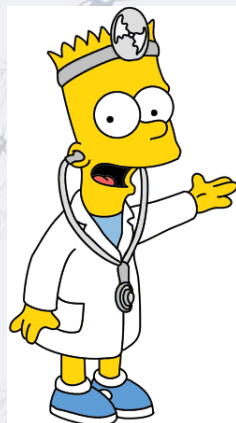
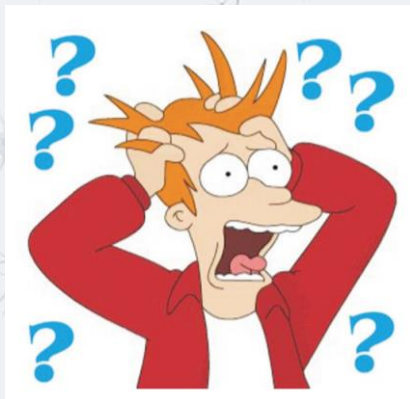


Solo gli OCD e non i TS mostrano delle alterazioni strutturali del volume di sostanza grigia in un network di regioni cerebrali che sono correlate con diverse funzioni cognitive.



Siccome l'insula e la corteccia orbitofrontale sono coinvolte nel controllo inibitorio, ma sono anche parte delle 'core regions' che sono alterate nell'OCD, ciò suggerisce che il deficit del controllo inibitorio sta alla base di questa sindrome

Perchè c'è una tale differenza di risultati rispetto a Jackson et al. (2011) ?



Il numero di soggetti era più o meno lo stesso ma Jackson et al (2011), ma la maggior parte dei pazienti (11/13) erano trattati farmacologicamente

SINDROMI PSICHIATRICHE CARATTERIZZATE DALL'ESECUZIONE DI MOVIMENTI INVOLONTARI

Tic nella Sindrome di Tourette



Movimenti rapidi, ripetitivi, inappropriati (anche vocalizzazioni)

Compulsioni nella Sindrome ossessivo-compulsiva



Washers/Cleaners: ossessioni di contaminazione → rituali di pulizia e di evitamento



Ordering. Ossessione di organizzare simmetricamente oggetti → compulsioni a mettere in "ordine"

Movimenti stereotipati



Disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD)



Autolesionismo non suicidario (NSSI)



Atti volti a prodursi una lesione senza l'intenzione di suicidarsi



che non hanno altri disturbi
(**stereotipie motorie primarie**)

che hanno altri disturbi, e.g. **spettro autistico** (**stereotipie motorie secondarie**)

Movimenti involontari, complessi e senza apparenti ragioni eseguiti da bambini



IL PARADOSSO DEI PAZIENTI CON AUTOLESIONISMO NON SUICIDARIO

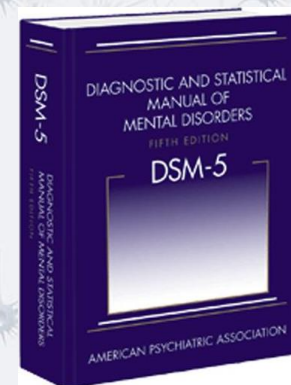
Autolesionismo eseguito con *l'aspettativa di danno fisico* senza intenzione di suicidio in almeno 5 giorni/anno

Forme da lievi:

- Grattarsi insistentemente
- pizzicarsi e strapparsi peli o capelli
- grattarsi e riaprire ferite già presenti

Forme severe:

- Tagliarsi
- Bruciarsi
- Colpirsi in vario modo



**DIVERSI AUTORI HANNO SUGGERITO CHE
L'ESECUZIONE DI UN ATTO AUTOLESIVO SIA LEGATA
AD UN DEFICIT DEL CONTROLLO INIBITORIO**

Ma le evidenze sperimentali sono ben più che controverse...

Hamza et al (2015) Clin Psychol Rev. 38:13-24
Liu et al. (2017) Neurosci. Biobehav. Rev. 83: 440-50
McHugh et al (2019) J. Psychiatr. Res. 2019; 116: 51-60

