

Deficit dei processi di cognizione sociale nella demenza frontotemporale: una base cognitiva per i disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale

Social cognition deficits in frontotemporal dementia: a cognitive basis of social and interpersonal conduct disorders

M. Poletti

UOC Neurologia, Ospedale "Versilia", Lido di Camaiore, Lucca; Accademia di Neuropsicologia dello Sviluppo, Parma

Summary

Aims

Neurodegenerative diseases are characterized by impairments in several cognitive domains. Only in recent years investigators attempted to assess impairment in social cognition processes, which are deemed to be at the basis of human interpersonal and social behaviour. Examples of these processes are face recognition, emotion recognition, eye gaze detection, perspective taking, Theory of Mind and moral judgements. Among neurodegenerative diseases, frontotemporal dementia, especially its frontal variant, is characterized by marked impairment of social interpersonal conduct and regulation of personal conduct. This strong decline could be related to an impairment of social cognition processing. This hypothesis is assessed by reviewing studies evaluating social cognition processes in patients with frontotemporal dementia. These findings are then compared to those of studies that assessed social cognition processes in other clinical populations, i.e., psychopathic subjects and subjects with antisocial personality disorder, characterized by impairments of interpersonal behaviour and social conduct.

Methods

The author first analyzed the evidence from the literature (PubMed, PsycInfo) regarding impaired performance of

patients with frontotemporal dementia in social cognition tasks, and then reviewed the evidence regarding impaired performance of psychopathic subjects and subjects with antisocial personality disorder in social cognition tasks. Finally the author compared and discussed findings from these different clinical populations, i.e., patients with frontotemporal dementia and subjects with a social conduct disorder.

Results

Patients with frontotemporal dementia, especially those with the frontal variant, have impairments in almost all processes of social cognition (Theory of Mind, perspective taking, moral judgements, empathy, emotion recognition). These deficits correlate with the extent of cortical atrophy and reduced brain metabolism, especially in temporal and prefrontal lobes (in its orbitofrontal portion). Similar neuroimaging findings are reported for psychopathological conditions characterized by poor social conduct; however, impairments in social cognition tasks are limited to emotion recognition.

Conclusions

The orbitofrontal cortex seems to be one of the most important neural areas for social cognition processes and a damage to this area has important consequences for social conduct. Hence, social cognition tasks are a useful tool to investigate the cognitive bases of disorders of interpersonal behaviour

Key words

Social cognition • Frontotemporal dementia • Social interpersonal conduct • Theory of Mind • Perspective taking • Moral judgements • Emotion recognition

Corrispondenza

dott. Michele Poletti, UOC Neurologia, Ospedale Unico della Versilia, via Aurelia 335, Lido di Camaiore (LU), Italia • E-mail: michelepoletti79@gmail.com

Ringraziamenti

Si ringrazia la dott.ssa Santelli Erica, dottoressa di ricerca, psicologa presso il Centro Autismo e Disturbi Pervasivi dello Sviluppo dell'AUSL di Reggio Emilia, e preziosa compagna nel lungo percorso universitario e di specializzazione, per la collaborazione nella stesura del testo relativo alla Teoria della Mente.

and social conduct in several clinical populations. Different patterns of social cognition impairment are reported in frontotemporal dementia, and in psychopathy and antisocial personality disorder, probably due to the different neuropathologic causes that affect prefrontal cortex in these disorders, i.e., a rapid neurodegenerative disease in the former, and a slower and prolonged neurodevelopmental process in the other case. Further studies are needed to better describe the relationship between social cognition impairment and social conduct disorder in these clinical populations.

Introduzione

Per cognizione sociale si intende l'insieme delle capacità che permettono ad un individuo di costruire rappresentazioni mentali delle relazioni esistenti tra se stesso e gli altri individui, e di utilizzare queste rappresentazioni per realizzare comportamenti finalizzati e adattati al contesto ¹.

I processi di cognizione sociale e le rispettive basi neurali sono al centro dell'interesse di una nuova branca delle neuroscienze, le neuroscienze sociali, che attraverso gli strumenti di indagine propri delle neuroscienze cognitive, hanno come proprio oggetto di studio il comportamento sociale umano. A testimonianza della rapida estensione delle ricerche in questo settore vi è la nascita di riviste specializzate, quali *Social Neuroscience* e *Social, Cognitive and Affective Neuroscience*. Questo settore di ricerca adotta contemporaneamente tre livelli integrati di analisi: sociale, cognitivo e neurale ². Le neuroscienze sociali cercano di individuare i correlati neurali dei processi cognitivi deputati alla gestione delle informazioni socialmente rilevanti, con l'obiettivo di stabilire se le funzioni cognitive classiche (memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive) siano sufficienti a descrivere le competenze sociali dell'uomo o se invece sia siano evoluti processi specificamente deputati all'analisi di informazioni di natura sociale ³. L'elaborazione di informazioni di natura sociale attiva complessi circuiti neurali che connettono strutture corticali e strutture sottocorticali, sia quelle solitamente ritenute deputate all'elaborazione emotiva degli stimoli, quali l'amigdala, sia strutture solitamente ritenute deputate all'elaborazione cognitiva degli stimoli, quali la giunzione temporo-occipitale e la corteccia prefrontale mediale ⁴. La percezione, l'elaborazione e la reazione a stimoli di natura sociale richiede infatti una continua interazione di processi cognitivi ed emotivi ⁵, come verrà più dettagliatamente esposto nel prossimo paragrafo.

Evoluzione del cervello sociale

Da quando si dispone delle neuroimmagini funzionali, quali la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), capaci di rilevare quali aree cerebrali sono attive durante uno specifico compito, le neuroscienze si sono dedicate alla ricerca dei correlati neurali dell'elaborazione degli stimoli di natura sociale. Molte delle strutture che le neuroimmagini hanno mostrato coinvolte nell'elaborazione delle informazioni sociali, erano già state indirettamente individuate da studi di lesione, che avevano mostrato importanti deficit del comportamento interpersonale in seguito a danni cerebrali focali, in particolare a carico della corteccia prefrontale, sia in età adulta ⁶ che nell'infanzia ⁷.

Queste conferme cliniche sull'importanza della corteccia prefrontale nella cognizione sociale si aggiungono a quelle provenienti da studi comparativi, che hanno dimostrato come le aree prefrontali umane siano quelle in cui il processo di encefalizzazione raggiunge la massima espansione ^{8,9}. Nei mammiferi il volume cerebrale è strettamente connesso al peso corporeo ¹⁰. Nei primati tale correlazione tra peso corporeo e volume cerebrale non è più valida, poiché essi presentano un volume cerebrale, in particolare nella neocorteccia, superiore a quanto ci si potrebbe attendere in base al peso corporeo. Questa espansione riguarda prevalentemente la corteccia prefrontale, che nelle scimmie antropomorfe e nell'uomo, occupa oltre un terzo dell'intera corteccia cerebrale. L'incremento volumetrico cerebrale è visto come adattamento alle pressioni selettive connesse ai complessi sistemi sociali in cui i primati vivono. Dunbar ¹¹ ha ipotizzato una diretta correlazione tra l'estensione della neocorteccia e la complessità del gruppo sociale di appartenenza, complessità che raggiunge il suo apice nella specie umana, con una stima di circa 150 come numero massimo di persone con cui un individuo può mantenere relazioni sociali stabili.

Questa ipotesi sostiene quindi che l'ambiente sociale dei primati ha esercitato specifiche pressioni selettive che hanno portato all'evoluzione di meccanismi neurocognitivi capaci di gestire i problemi posti dalle interazioni sociali³. È la complessa natura dei gruppi sociali umani che avrebbe portato ad una progressiva espansione e specializzazione delle aree prefrontali.

Non solo le aree prefrontali, ma anche altre strutture corticali e sottocorticali sono coinvolte nella processazione di stimoli sociali. La corteccia inferiore occipitale e le regioni inferiori della corteccia temporale sono coinvolte nella detezione della valenza sociale di uno stimolo: lo stimolo viene così categorizzato come sociale ed analizzato nelle sue proprietà sociali (per es. lo stimolo è o non è animato, è o non è di natura non specifica)¹². L'amigdala, l'ipotalamo, lo striato ventrale e la corteccia orbitofrontale definiscono il significato emotivo di quello stimolo e le sue caratteristiche di rinforzo o punizione (per es. pericoloso/non pericoloso). Queste strutture predispongono le eventuali risposte autonome e motorie necessarie (per es. affrontare o evitare lo stimolo)¹². Infine, aree prefrontali sono deputate alla costruzione di una rappresentazione cosciente interna delle caratteristiche sociali della situazione, attraverso processi di alto livello quali la cosiddetta Teoria della Mente, cioè l'inferenza degli stati mentali altrui, la regolazione o inibizione di comportamenti non adeguati al contesto sociale (per es. quelli aggressivi), e infine la generazione di una risposta comportamentale diretta allo scopo e adeguata al contesto sociale in cui si è presentato lo stimolo¹³.

Questi tre circuiti neurali elaborano, quindi, gli stimoli sociali in tre livelli successivi e tendenzialmente sequenziali, anche se le loro reciproche interazioni sono complesse e non ancora del tutto comprese¹⁻¹². (Va ricordato che è stato recentemente proposto anche un modello evolutivo¹⁴ di tali sistemi che, mettendo in luce i differenti tempi maturativi delle diverse strutture cerebrali in essi coinvolte, cerca una spiegazione, per esempio, delle difficoltà emotive e comportamentali tipiche degli adolescenti¹⁵⁻¹⁷).

I processi di cognizione sociale

Quali sono, nello specifico, i processi alla base della cognizione sociale nell'uomo?

Il riconoscimento dei volti è presente in maniera

rudimentale fin dalla nascita e dipende da una specifica area cerebrale, nel giro fusiforme, definita *Fusiform Face Area*, che si attiva selettivamente in risposta a volti ma non di fronte ad altri oggetti¹⁸. Il riconoscimento delle espressioni emozionali, in particolare di quelle facciali (comuni a tutte le popolazioni, per quanto riguarda le emozioni di base, in quanto indipendenti da fattori culturali¹⁹), dipende soprattutto dall'amigdala, in particolare per le emozioni di paura e tristezza. L'amigdala giocherebbe un ruolo fondamentale nell'orientare l'attenzione verso gli occhi, la regione che convoglia più informazioni emotive²⁰⁻²¹.

L'abilità di rilevare e rispondere alla direzione dello sguardo altrui dipende soprattutto dal solco temporale superiore²². Questa abilità, alla base della tendenza involontaria a guardare nella stessa direzione dello sguardo di un altro individuo ha una importante funzione adattativa, anche dal punto di vista evolutivo²³, in quanto ciò che risulta in grado di attirare lo sguardo di un'altra persona ha probabilmente una valenza significativa anche per chi segue lo sguardo altrui.

Il solco temporale superiore sembra coinvolto anche nella abilità di distinguere tra il movimento meccanico e il movimento di un organismo biologico, per definizione non lineare ed auto-sostenuto: il solco temporale superiore sinistro e la corteccia prefrontale destra sono infatti attive durante il processo di attribuzione di intenzionalità a semplici forme bi/tridimensionali animate o ad altri individui⁴⁻²⁴.

Il solco temporale superiore di sinistra fa inoltre parte di un circuito cerebrale, comprendente anche il giro frontale superiore, il polo temporale di sinistra, ed il lobo parietale inferiore di destra, attivo durante il complesso compito di assunzione del punto di vista altrui (*perspective taking*) consistente nel rispondere su cosa farebbe un'altra specifica persona (prospettiva in terza persona), rispetto a cosa farebbe il soggetto stesso (prospettiva in prima persona)²⁵⁻²⁷.

L'abilità definita come "Teoria della Mente"²⁸ o "Mentalizzazione"²⁹ consiste nella capacità di attribuire agli altri individui stati mentali differenti dai propri. Tale costrutto è stato studiato particolarmente dalla Psicologia dello sviluppo, soprattutto in relazione ai deficit di tale funzione nei bambini affetti da autismo³⁰. Lo studio della Teoria della Mente è stato intrapreso da differenti prospettive: l'approccio che per primo si è interessato a questo

processo ha trattato la Teoria della Mente come uno specifico modulo cognitivo, che permette di comprendere gli esseri umani come soggetti dotati di stati mentali quali credenze, desideri ed intenzioni e che questi stati mentali sono in relazione causale con gli eventi del mondo fisico, cioè che ne possono essere sia la causa che l'effetto. La Teoria della Mente permette di fare esplicitamente riferimento alle proprie e altrui credenze per predire il comportamento delle altre persone. Tale modulo segue uno sviluppo ontogenetico specifico³¹ che risulta deficitario nei bambini con sindrome autistica³⁰, ed un suo successivo deterioramento si verifica nei soggetti schizofrenici³²⁻³⁴. Un approccio alternativo allo studio della Teoria della Mente è stato proposto dopo la scoperta di una particolare classe di neuroni: i neuroni-*mirror*, o neuroni-specchio. Tali neuroni, inizialmente scoperti nella corteccia promotoria (area F5) della scimmia, si attivano sia durante l'osservazione di un'azione da parte della scimmia, sia quando è la scimmia a riprodurre attivamente la stessa azione³⁵⁻³⁷. Secondo gli Autori, l'osservazione di un'azione indurrebbe l'attivazione dello stesso substrato deputato a controllarne l'esecuzione, evocando quindi l'automatica simulazione della stessa azione nell'osservatore³⁸. Questo stesso meccanismo potrebbe essere alla base di una forma implicita di comprensione del comportamento altrui. È stato allora ipotizzato³⁹ che un circuito analogo a quello individuato e descritto nell'uomo per l'imitazione di azioni sia alla base di funzioni sociali superiori, tra le quali la Teoria della Mente: il cervello umano, secondo questa ipotesi, potrebbe contenere innumerevoli sistemi "*mirror*" in grado di confrontare e mappare le sensazioni e le emozioni provate dagli altri sulle nostre, utilizzando routine di simulazione analoghe a quelle che altre ricerche hanno individuato anche, per esempio, nella simulazione dell'esperienza dolorosa⁴⁰ e nella simulazione di espressioni facciali emotive⁴¹. Il concetto di "simulazione incarnata"⁴² è stato introdotto per designare il meccanismo neurale comune che starebbe alla base di immaginazione motoria, osservazione e imitazione di azioni ed empatia. Questa "teoria della simulazione" si scontra, almeno in parte, con l'originario approccio allo studio della Teoria della Mente, che la descrive come un'abilità specifica di tipo modulare, le cui funzioni sono segregate dalle altre capacità cognitive dell'individuo, oppure come stadio finale di un processo evolutivo nel corso

del quale verrebbero messe alla prova e selezionate diverse "teorie" sul mondo fisico e sociale per l'interpretazione e la comprensione dei comportamenti di oggetti e persone. Se il primo approccio di tipo cognitivista classico⁴³ vede la "mente" come sistema funzionale per la manipolazione di simboli informativi sulla base di una serie di regole, l'approccio simulazionista suggerisce una visione meno "disincarnata" del problema: esso ritiene che se qualcosa di simile ad una Teoria della Mente sottende la nostra capacità di comprendere e interpretare il comportamento altrui, questa caratteristica cognitiva deve necessariamente essere evoluta da un progenitore non umano⁴⁴. Quando ci vediamo coinvolti in una situazione sociale complessa i processi di interpretazione, inferenza e attribuzione hanno luogo in modo immediato, automatico, senza alcuna necessità di esplicita e deliberata interpretazione: il nostro cervello creerebbe dei modelli del comportamento altrui allo stesso modo in cui crea modelli del nostro comportamento, e il risultato di questo processo ci consente di comprendere e predire le conseguenze dell'agire altrui come pure del nostro. Forme di mentalismo esplicito in cui vengono attribuite volontariamente e consapevolmente intenzioni, desideri o credenze agli altri sono evidentemente possibili e frequenti ma, qualunque esse siano, occupano solo una parte limitata del nostro "spazio mentale sociale"^{38 39 42 45}.

Per investigare i correlati neurali dei processi di Teoria della Mente in soggetti adulti, gli studi di neuroimmagine utilizzano una molteplicità di stimoli, di natura verbale o non verbale, che richiedono o meno la comprensione degli stati mentali altrui: il confronto dei pattern di attivazione cerebrale di fronte ai due tipi di compiti rivela tre principali aree cerebrali: il lobo prefrontale mediale, il solco temporale superiore e la porzione di lobo temporale adiacente all'amigdala⁴⁶. Per misurare la Teoria della Mente sono stati proposti numerosi compiti, pensati inizialmente per i bambini con disturbo pervasivo dello sviluppo, e poi adattati anche per la popolazione adulta. Per gli scopi di questo articolo verranno presentati quattro compiti proposti per indagare la Teoria della Mente, quelli maggiormente utilizzati negli studi che vengono passati in rassegna nei prossimi paragrafi. I compiti di falsa credenza indagano la capacità dell'individuo di distinguere chiaramente tra la credenza (vera) di un'altra persona e la propria consapevolezza

che quella credenza è falsa. I test di falsa credenza di primo ordine implicano semplicemente la capacità di inferire lo stato mentale di un'altra persona (ad esempio, ciò a cui Luca sta pensando)⁴⁷. Nei test di falsa credenza di secondo ordine, invece, è necessario considerare gli stati mentali di due personaggi contemporaneamente (ad esempio, cosa Luca pensa che Maria pensi)⁴⁸. Mentre i test di primo ordine corrispondono ad una età mentale di 3/4 anni, i test di secondo ordine sono superati con successo, dai bambini con sviluppo tipico, intorno ai 6/7 anni. Nei test dei "passi falsi" (*faux pas test*) il soggetto deve identificare se qualcuno dice qualcosa che non dovrebbe dire, basandosi sull'ascolto del racconto di una specifica situazione⁴⁹. Il compito di "Lettura della mente negli occhi" (*"Reading the mind in the eyes"*) si basa sul fatto che l'immagine del volto umano limitata alla fascia degli occhi è sufficientemente informativa, rispetto all'intero volto umano, nel consentire inferenze di stati mentali semplici e complessi⁵⁰.

Infine le aree cerebrali coinvolte nei processi di mentalizzazione, sono attivate anche dalla valutazione di dilemmi morali⁵¹. Per esempio, si immagini che un pesante carrello senza freni stia per investire, e presumibilmente uccidere, un gruppo di 5 persone: si ha la possibilità di azionare uno scambio e far sì che il carrello venga deviato su un altro binario, dove ucciderà una sola persona. È giusto azionare quello scambio? Ora si immagini che il solo modo per salvare quelle cinque persone consista nello spingere un uomo di grosse dimensioni sotto il carrello, uccidendolo ma salvando gli altri: è giusto compiere questa azione? Numerosi studi hanno evidenziato che la maggior parte delle persone approva la prima scelta e disapprova la seconda, probabilmente perché essi attivano due differenti tipi di ragionamento morale, uno personale e l'altro impersonale^{52 53}: i giudizi basati sul ragionamento di tipo personale coinvolgono la nozione di agente, vale a dire il concetto che una particolare azione dipenda direttamente dalla volontà di un soggetto; al contrario la correzione di un'azione già avviata chiama meno in causa la nozione di agente. Quindi l'opzione di spingere direttamente qualcuno sotto un carrello attiva la nozione di agente, suscita quindi il conseguente senso di colpa e viene così rigettata dalla maggior parte delle persone.

Le neuroimmagini funzionali hanno mostrato diverse aree cerebrali di attivazione di fronte alle situazioni che comportano un dilemma personale

o impersonale⁵⁴: nel primo caso si attivano quelle aree che sono normalmente coinvolte nei processi di tipo sociale ed emotivo, come il giro frontale mediale, quello cingolato posteriore e quello angolare. Nel caso dei giudizi impersonali si attivano aree prefrontali più laterali e aree parietali, che sono implicate nella memoria di lavoro, suggerendo che questi attivano più giudizi di tipo analitico. Inoltre i soggetti impiegano brevissimi periodi di tempo per condannare violazioni morali di tipo personale, mentre l'approvazione/disapprovazione di violazioni di tipo impersonale richiede tempi molto più lunghi.

Cognizione sociale e demenza

Cosa accade ai processi di cognizione sociale quando il cervello va incontro ad un progressivo processo degenerativo, come nel caso delle demenze? Se la Neuropsicologia clinica si è da sempre interessata a descrivere i differenti profili cognitivi associati alle diverse forme di demenza, per lungo tempo non ha indagato come i differenti processi neurodegenerativi impattino sulla cognizione sociale e di conseguenza sul comportamento interpersonale e sociale dei pazienti appartenenti a queste popolazioni cliniche. Solo negli ultimi 10 anni, accanto allo studio e all'*assessment* delle funzioni cognitive classiche (memoria, linguaggio, prassia, gnosis, attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuospatiali), l'interesse dei ricercatori si è concentrato anche sui deficit di cognizione sociale.

La demenza frontotemporale (DFT) è la forma neurodegenerativa più studiata in tal senso, poiché, soprattutto nella sua variante frontale, è quella maggiormente caratterizzata da disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale, ed in cui, presumibilmente, le difficoltà nei processi di cognizione sociale sono più evidenti⁵⁵. Comprendere come questi processi siano danneggiati nei pazienti con DFT può aiutare nella comprensione dei rispettivi correlati neurali e può permettere un parallelo con altri disturbi psicotologici caratterizzati da disturbi della condotta sociale, quali il disturbo antisociale di personalità e la psicopatia.

La demenza frontotemporale

Una serie di condizioni cliniche associate a malattie neurodegenerative si presentano con disturbi del

comportamento e del linguaggio. Tali condizioni rientrano nella categoria diagnostica della DFT. Attualmente si individuano tre sottotipi di questa forma neurodegenerativa⁵⁶: il primo sottotipo è la variante frontale (vfDFT), caratterizzata principalmente da disturbi comportamentali; il secondo sottotipo è la variante temporale, che include la demenza semantica e l'afasia progressiva primaria⁵⁷, caratterizzate da una afasia ingravescente, dovuta ad una degenerazione del sistema concettuale semantico; il terzo sottotipo comprende forme caratterizzate da disturbi motori, quali la degenerazione corticobasale⁵⁸, la paralisi sopranucleare progressiva⁵⁹ e la malattia del motoneurone⁶⁰.

Per gli scopi di questo articolo ci si concentrerà sul primo sottotipo di DFT, in quanto è quello caratterizzato da più gravi disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale. La vfDFT è caratterizzata, infatti, da un marcato cambiamento a livello di comportamento, personalità e condotta sociale. Criteri centrali della diagnosi sono un esordio graduale ed insidioso, con un declino precoce della condotta interpersonale, un deficit della regolazione della condotta sociale, una diminuita reattività emozionale ed una perdita precoce della consapevolezza del proprio disturbo⁶¹. A supporto dei criteri centrali, la presenza di altre caratteristiche comportamentali supporta la formulazione della diagnosi: un declino nell'igiene e nella cura della persona, un cambiamento nella dieta (incluso il *binge eating*⁶²), rigidità e inflessibilità mentale, facile distraibilità, iperoralità, perseverazioni e comportamenti di utilizzazione.

Deficit di cognizione sociale nella demenza frontotemporale

Teoria della mente

Dopo i primi dati ottenuti da studi di casi singoli^{63,64}, che riportavano deficit di Teoria della Mente indipendenti da deficit delle funzioni esecutive, uno studio condotto su un gruppo di 19 pazienti con vfDFT, ha chiaramente dimostrato che tali soggetti hanno difficoltà notevoli nei compiti di Teoria della Mente (falsa credenza di primo ordine, falsa credenza di secondo ordine, test dei *faux pas*, lettura della mente negli occhi), in misura nettamente maggiore rispetto ai pazienti con Malattia di Alzheimer, ad eccezione del compito di falsa credenza di secondo ordine, in cui i due gruppi risultano egualmente compromessi⁶⁵.

Deficit in compiti di Teoria della Mente (interpretazione di storie con materiale visivo e materiale verbale, lettura della mente negli occhi) vengono riportati anche da uno studio che confronta le prestazioni dei pazienti con vfDFT con quelle dei pazienti con Corea di Huntington⁶⁶. I pazienti con vfDFT risultano più compromessi in tutti i compiti rispetto ai controlli e ai pazienti con Corea. Inoltre essi compiono errori differenti nei compiti di interpretazione degli stati mentali altrui, rispetto ai pazienti con Corea. Mentre questi ultimi tendono a fraintendere i significati delle storie, i pazienti con vfDFT tendono a fare interpretazioni concrete e letterali delle storie. Tali risultati indicano quindi che differenti patologie neurodegenerative, che causano danni più a livello corticale (la vfDFT) o più a livello sottocorticale (nella Corea di Huntington soprattutto a livello dello striato), possono portare a differenti errori, differenti deficit nei processi di Teoria della Mente. Infine è interessante analizzare i risultati di due recenti studi che indagano l'associazione dei deficit di Teoria della Mente nei pazienti con vfDFT rispetto ad altri processi connessi alla corteccia prefrontale, in particolare la sua porzione ventromediale. Uno studio⁶⁷ indaga contemporaneamente le prestazioni di 20 pazienti con vfDFT in compiti di Teoria della Mente (*faux pas test* e lettura della mente negli occhi) ed in un compito decisionale quale l'*Iowa Gambling Task*⁶. I pazienti hanno prestazioni deficitarie rispetto ai controlli, in tutti questi compiti; le prestazioni nei compiti di Teoria della Mente sono strettamente correlate tra loro, ma non con la prestazione nell'*Iowa Gambling Task*, nonostante entrambi questi tipi di compiti dipendono dalla corteccia orbitofrontale. Ciò può essere dovuto, da un lato, al fatto che processi di Teoria della Mente quali la rappresentazione delle intenzioni altrui non sono necessari per l'individuazione delle corrette strategie di scelta nell'*Iowa Gambling Task* o in analoghi compiti di scelta, e dall'altro lato al fatto che i rispettivi correlati neurali possano essere indipendenti. Ad un livello anatomico potrebbe essere coinvolta una dissociazione a livello della corteccia orbitale, tra le sue porzioni laterale e le sue porzioni mediali. Infatti la patologia cerebrale connessa alla vfDFT generalmente comincia nelle regioni orbitofrontali a livello superiore mediale ed interessa poi altre aree prefrontali con il progredire della malattia⁶⁸.

Un altro studio indaga invece le prestazioni di 12 pazienti con vDFT e di 14 pazienti con afasia progressiva primaria, una forma riconducibile alla variante temporale delle DFT, sia in compiti di Teoria della Mente (falsa credenza di primo e secondo ordine) sia in compiti di predizione dei comportamenti in determinate situazioni sociali ⁶⁹ (quale, per esempio, trovare un insetto nel piatto servito al ristorante). I risultati indicano che tutti i pazienti hanno difficoltà nei compiti di Teoria della Mente e nei giudizi sociali ma le prestazioni peggiori vengono fornite dal sottogruppo di pazienti vDFT. Tali prestazioni correlano direttamente con il grado di atrofia della corteccia orbitofrontale, della corteccia temporale superiore, della corteccia occipitale e della corteccia cingolata posteriore (tutte nell'emisfero di destra).

Perspective taking

Il compito di osservare una data situazione dal punto di vista di un altro individuo, cercando di immaginare come questo si comporterebbe, attiva la corteccia prefrontale ventromediale e il polo temporale ⁷⁰. Poiché tali aree sono danneggiate nei pazienti con DFT, alcuni studi hanno indagato il processo di *perspective taking* in questa popolazione clinica. Una complessa procedura di *assessment* che coinvolge sia il paziente stesso che il proprio *caregiver* è stata utilizzata in un recente studio per valutare non solo i drammatici cambiamenti di personalità associati alla DFT, ma anche possibili deficit delle abilità di giudizio del paziente su altre persone (*perspective taking*) o su se stesso (anosognosia) ⁷¹. Sia i pazienti che i loro congiunti/*caregiver* rispondono ad un questionario in cui si presentano delle situazioni sociali; per ogni scenario essi devono rispondere, adottando una prospettiva in prima persona, come si comporterebbero e come si sarebbero comportati dieci anni prima; poi, adottando una prospettiva in terza persona, essi devono rispondere su come si comporterebbe e come si sarebbe comportato dieci anni prima il proprio congiunto. In questo modo si ottengono due prospettive soggettive (la propria e quella data dal congiunto) sul comportamento di un soggetto in una data situazione, presente o passata. Inoltre, sia il paziente che il congiunto compilano un questionario sulla propria personalità (quella attuale e quella di 10 anni fa) e sulla personalità del congiunto (quella attuale e quella di 10 anni fa; in merito alla personalità passata, il

congiunto del paziente deve descrivere la personalità premorbo del paziente). Quindi entrambi i questionari chiedono al paziente di descrivere il proprio congiunto (come si comporterebbe nel primo caso, la sua personalità nel secondo caso), ma adottando una diversa prospettiva: in terza persona nel primo caso, in prima persona nel secondo caso. Questa metodologia di indagine si basa sul confronto tra la propria prospettiva e quella degli altri nel giudizio di determinate situazioni, in modo da rilevare possibili deficit nella conoscenza di sé o nella conoscenza sociale ⁷²: vengono così misurate le discrepanze di giudizio tra le differenti condizioni (entro o tra i soggetti).

I risultati ottenuti permettono numerose osservazioni:

1. i pazienti con DFT mantengono abbastanza integre le loro capacità di giudizio delle altre persone, come indicato dalla bassa discrepanza tra il loro giudizio sulla personalità del coniuge e l'autovalutazione del coniuge stesso: il deficit esecutivo riscontrato dalla valutazione neuropsicologica non influisce, quindi, sulle abilità di giudizio delle altre persone;
2. i pazienti hanno subito importanti cambiamenti a livello comportamentale e di personalità negli ultimi anni, come indicato dalle differenze dei punteggi dati dai coniugi (o *caregiver*) sul rispettivo paziente, allo stato attuale rispetto a 10 anni prima;
3. i pazienti con DFT hanno difficoltà nel compito di predire il comportamento dei loro coniugi in una situazione sociale, come indicato dalla forte discrepanza tra i punteggi nella prospettiva in terza persona del paziente ed i punteggi in prima persona del congiunto. Occorre poi sottolineare che la stessa discrepanza non si ritrova per quanto concerne i giudizi sulla personalità del congiunto, per i quali i punteggi dati dal paziente e quelli di autovalutazione del congiunto coincidono abbastanza fedelmente. Questo fenomeno è probabilmente da attribuire al fatto che i pazienti con DFT hanno un deficit di memoria semantica, soprattutto quelli con variante temporale: è da questo magazzino di memoria che i pazienti pescano le caratteristiche di personalità proprie e del coniuge. Poiché le caratteristiche di personalità in un soggetto sano adulto (come il coniuge) sono abbastanza stabili, ciò potrebbe spiegare perché i pazienti, pur pescando da informazio-

ni semantiche vecchie e non più aggiornate, riescono a dare giudizi abbastanza fedeli sulla personalità del coniuge. Invece, il compito di *perspective taking* in merito al comportamento di un'altra persona in una specifica situazione sociale è un'operazione cognitiva più complessa, che richiede il richiamo di memorie autobiografiche recenti, ragionamento induttivo, la distinzione tra le proprie e le altrui rappresentazioni, e ciò spiega perché questo processo risulti più compromesso nei pazienti con DFT;

4. resta controversa la presenza di un *bias* egocentrico, dei pazienti con DFT, nel compito di *perspective taking*, ossia se questi pazienti tendano a rispondere alla prospettiva in terza persona continuando ad adottare, in realtà, una prospettiva in prima persona: se alcuni Autori ⁶⁶ riportano questo fenomeno, in un compito con materiale visivo (storie figurate), nel presente studio questo *bias* egocentrico non viene riscontrato: i differenti compiti utilizzati potrebbero rendere conto dei differenti risultati ottenuti;
5. i pazienti con DFT mostrano un significativo livello di anosognosia, indicata dalla discrepanza tra il giudizio di comportamento e personalità dati dai *caregiver* sui pazienti e le autovalutazioni date dai pazienti stessi. Tale discrepanza viene presa come indice della perdita di *insight* dei pazienti con DFT della propria condizione, uno dei criteri diagnostici fondamentali ⁶¹;
6. i pazienti vengono sottoposti ad un esame del metabolismo cerebrale (FDG-PET), che indica un ridotto metabolismo a livello della corteccia orbitofrontale, della corteccia prefrontale laterale e del lobo temporale anteriore sinistro. Tra i vari indici di discrepanza passati in rassegna, quello riferito all'anosognosia del paziente per il proprio comportamento correla inversamente, a livello significativo, con il metabolismo nel lobo temporale inferiore di sinistra e nel lobo temporale superiore di destra. Questa correlazione è probabilmente da mettere in relazione all'attivazione delle aree temporali per richiamare informazioni autobiografiche riguardanti il proprio comportamento in situazioni sociali passate; uno scarso metabolismo di queste aree renderebbe così più difficile il recupero di queste informazioni, disturbando il giudizio dei pazienti su se stessi.

Giudizi morali

La capacità di giudizio morale nei pazienti con vDFT è stata solo recentemente indagata. Uno studio ⁷³ riporta che in 18 pazienti con vDFT la conoscenza delle regole delle convivenza sociale è intatta ma, nonostante questo vengono fornite prestazioni deficitarie in compiti di ragionamento morale a causa dell'incapacità di valutare la gravità delle trasgressioni alle regole morali convenzionali, nelle specifiche situazioni. Lo stesso *pattern* viene riportato in un altro studio ⁷⁴ nel quale 26 pazienti con vDFT si sottopongono ad un questionario sulla conoscenza esplicita delle regole morali e a due dilemmi morali ⁷⁵. La conoscenza delle regole alla base di un comportamento moralmente corretto e la capacità di fornire giudizi morali di natura impersonale sono integre, ma i giudizi immediati ed emotivamente connotati, quali i giudizi morali di natura personale, risultano differenti da quelli forniti dai soggetti di controllo. È interessante notare che un fenomeno simile, cioè una non differenza di risposta tra dilemmi morali di natura personale e quelli di natura impersonale è riportata in un recente studio su pazienti con lesioni prefrontali ventromediali, che, in assenza della risposta emotiva mediata da questa area della corteccia prefrontale, effettuano scelte utilitaristiche ⁷⁶ (per esempio spingere l'uomo sotto il carrello per evitare la morte di altre 5 persone). Gli Autori sottolineano che mentre i soggetti normali rifiutano opzioni utilitaristiche in base alle loro emozioni di natura sociale, tali emozioni sono ridotte nei pazienti con lesioni ventromediali e ciò porta a scelte utilitaristiche, poiché dilemmi personali ed impersonali sono trattati come se fossero uguali. Può lo stesso fenomeno essere valido anche per spiegare i deficit di ragionamento morale dei pazienti con vDFT? I giudizi sulla moralità di un'azione attivano un complesso circuito neurale comprendente la regione prefrontale ventromediale destra, la corteccia orbitofrontale e l'amigdala. La corteccia prefrontale ventromediale destra è coinvolta per la connotazione emozionale delle specifiche situazioni elicitanti giudizi morali, la corteccia prefrontale è coinvolta nella detezione dei segnali sociali delle situazioni e l'amigdala è coinvolta nella detezione dei pericoli ⁷⁷. La patologia connessa alla vDFT può colpire entrambe le aree prefrontali del circuito cerebrale coinvolto con i giudizi di moralità, quindi i pazienti di questa popolazione clinica possono avere difficoltà nel rilevare sia le

caratteristiche sociali che quelle emozionali delle situazioni elicитanti giudizi morali^{55 78}.

Empatia

Il declino delle abilità empatiche dei pazienti con vDFT è stato indagato in più studi attraverso la somministrazione dell'*Interpersonal Reactivity Index*⁷⁹, una scala di valutazione compilata dai coniugi dei pazienti. I pazienti con DFT, sia nella variante temporale sia nella variante frontale, riportano punteggi più bassi rispetto ai soggetti con Malattia di Alzheimer e ai controlli⁸⁰. Un recente studio correlazionale tra gli indici di atrofia cerebrale di pazienti con patologie neurodegenerative (tra cui la DFT) e gli indici all'*Interpersonal Reactivity Index* rivela che l'empatia si correla positivamente con il volume del polo temporale, il giro fusiforme, il caudato e il giro subcallosale, tutti nell'emisfero di destra⁸¹. Queste correlazioni supportano il ruolo di un circuito temporo-fronto-striatale, soprattutto nell'emisfero destro, nella processazione delle emozioni.

Riconoscimento delle emozioni

Alcuni studi hanno indagato il riconoscimento dell'espressione facciale delle emozioni nei pazienti con vDFT. Per esempio vengono riportate difficoltà dei pazienti con DFT nel riconoscere espressioni facciali di rabbia, tristezza e disgusto⁸². Uno studio più recente specifica che difficoltà nel riconoscere queste emozioni sono più frequenti nei pazienti con variante temporale della DFT, mentre i pazienti con vDFT avrebbero più difficoltà nel riconoscere espressioni facciali di emozioni positive quali la felicità⁸³. La maggior compromissione dei pazienti con variante temporale rispetto a quelli con variante frontale della DFT trova riscontro in un recente studio di neuroimmagine strutturale che riporta come il deficit di riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni a valenza negativa, soprattutto per la tristezza, sia direttamente correlato con il grado di atrofia del lobo temporale a livello inferiore laterale bilaterale e laterale destro⁸⁴, anche se un altro recente studio⁸⁵ riporta che i deficit del riconoscimento di espressioni facciali di tristezza e paura siano più gravi nei pazienti con variante frontale (n = 16) che in quelli con variante temporale (n = 9) della DFT. In conclusione, questi dati contrastanti e l'esiguità dei campioni utilizzati suggeriscono che sia ancora prematuro cercare di individuare diffe-

renti correlati neurali al riconoscimento di espressioni di emozioni positive e negative.

Discussione

Nei paragrafi precedenti si sono passati in rassegna gli studi in cui sono state riportate prestazioni deficitarie dei pazienti con DFT, specialmente nella variante frontale, nei compiti ritenuti sensibili ai processi di cognizione sociale. Da un lato, tali studi hanno l'obiettivo di individuare come questi processi diventino deficitari quando le loro basi neurali vengono progressivamente intaccate da una patologia neurodegenerativa a carico della corteccia prefrontale: deficit specifici di singoli processi e le correlazioni tra questi deficit, i deficit a carico delle funzioni neuropsicologiche classiche e i dati di neuroimmagine strutturale e funzionale permettono, infatti, di meglio indagare i complessi circuiti neurali alla base dei singoli processi di cognizione sociale. Dall'altro lato tali studi permettono di comprendere meglio le basi cognitive dei disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale nei pazienti con DFT. Riassumendo, i pazienti con DFT hanno difficoltà nel:

1. inferire gli stati mentali delle altre persone, come dimostrato dalle difficoltà nei compiti di Teoria della Mente⁸⁶;
2. valutare correttamente specifiche situazioni in cui le regole di convivenza sociale vengano infrante, e predire correttamente quali conseguenze ciò possa avere;
3. valutare correttamente la propria condizione, in particolare i cambiamenti di personalità e comportamentali insorti con il progredire della malattia;
4. valutare la moralità o immoralità di una determinata azione in una specifica situazione sociale, soprattutto per quelle di tipo personale, che richiedono un intervento del soggetto, a dispetto di un'integra conoscenza delle regole della convivenza;
5. manifestare capacità empatiche interpersonali, nel quadro di una minore reattività emozionale;
6. riconoscere e categorizzare correttamente le espressioni facciali delle emozioni.

Va inoltre ricordato che tutte queste difficoltà si sommano ad importanti deficit nelle capacità decisionali^{67 87}, che generalmente si associano ad importanti perturbazioni della condotta interpersonale e sociale, per esempio nei pazienti con le-

sioni traumatiche o vascolari alla corteccia ventromediale⁴⁷. I dati di neuroimmagine mostrano correlazioni tra le prestazioni deficitarie dei pazienti con DFT nei compiti di cognizione sociale e segni di danno neurodegenerativo (di tipo strutturale, rivelato da indici di atrofia corticale, e di tipo funzionale, rilevato da indici di ridotto metabolismo cerebrale) in più aree corticali, soprattutto a carico dei lobi prefrontale (in particolare a livello della porzione ventromediale/orbitale) e temporale. L'insieme di questi deficit di elaborazione degli stimoli sociali (gli stati mentali degli altri individui, la rottura delle regole di convivenza sociale, l'espressione delle emozioni, la moralità di un'azione, l'impatto sociale del proprio comportamento) può rendere conto dei disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale dei pazienti con DFT. Infatti è stata riportata una correlazione significativa tra il grado di ridotto metabolismo cerebrale nella corteccia orbitofrontale, una delle sedi anatomiche principali dei processi di cognizione sociale, e la gravità della condotta antisociale dei pazienti con DFT⁸⁸.

Inoltre è interessante sottolineare che prestazioni deficitarie in compiti di cognizione sociale sono riportati anche in alcune psicopatologie caratterizzate da disordini del comportamento interpersonale e della condotta sociale, quali il disturbo antisociale di personalità e la psicopatia. I *pattern* dei deficit di cognizione sociale in queste popolazioni cliniche non sono, però, esattamente sovrapponibili con quelli riportati per i pazienti con DFT. Per esempio, i soggetti psicopatici o con disturbo antisociale di personalità sembrano avere particolari difficoltà nel riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni⁸⁹⁻⁹¹, anche se non è stata ancora dimostrata l'esistenza di deficit specifici per singole emozioni, al pari di quanto identificato, per esempio, per il riconoscimento del disgusto in alcune patologie neurodegenerative quali la Malattia di Parkinson e la Corea di Huntington⁹²⁻⁹³. Invece i soggetti di questa popolazione clinica sembrano mantenere preservate le abilità di Teoria della Mente: infatti i soggetti con alti punteggi alla *Psychopathy Checklist*⁹⁴ hanno prestazioni con differenze minime, non statisticamente significative rispetto ai controlli, nel test dei passi falsi⁹⁵ e nel test di lettura della mente negli occhi⁹⁶; inoltre, alcuni indizi suggeriscono che tali deficit possano presentarsi già nel corso dello sviluppo, poiché soggetti adolescenti con condotte violente sem-

brano avere difficoltà nel riconoscere espressioni facciali di rabbia⁹⁷. È interessante la presenza di un deficit di riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni nelle popolazioni antisociali, in quanto questa abilità, soprattutto per quanto concerne la rabbia, è direttamente correlata con i comportamenti prosociali⁹⁸.

Questi deficit di cognizione dei soggetti antisociali sono attualmente interpretati ponendo l'attenzione sul ruolo di un difettoso sviluppo della corteccia orbitofrontale⁹⁹ e delle sue connessioni con l'amigdala¹⁰⁰, anche se rimane ancora da chiarire il rispettivo contributo di queste aree al comportamento antisociale¹⁰¹. Occorre, infine, sottolineare che non è possibile considerare la corteccia orbitofrontale e l'amigdala come uniche sedi cerebrali cui imputare i deficit di cognizione sociale e i disordini del comportamento dei soggetti antisociali e psicopatici: infatti il grado di psicopatia identificato dalla *Psychopathy Checklist*⁹⁴ correla direttamente con il grado di atrofia di numerose aree corticali¹⁰² (corteccia frontopolare, orbitofrontale e temporale anteriore, il solco temporale superiore e l'insula) solitamente attivate da compiti di ragionamento morale⁷⁵.

Riassumendo deficit di cognizione sociale sono stati identificati in ben distinte popolazioni cliniche caratterizzate da disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale: pazienti con DFT da una parte, soggetti con disturbo antisociale di personalità e soggetti psicopatici dall'altra. I deficit di cognizione sociale non sono però esattamente sovrapponibili: nei pazienti con DFT i deficit sembrano coinvolgere molti processi mentre nei soggetti antisociali i deficit sembrano più limitati al riconoscimento delle espressioni delle emozioni. La diversa origine della disfunzione dei circuiti cerebrali che sottostanno a questi processi in queste due popolazioni cliniche può rendere conto dei diversi livelli di funzionamento: nei pazienti con DFT la neuropatologia intacca direttamente, progressivamente e rapidamente le basi neurali dei processi di cognizione sociale, soprattutto la corteccia orbitofrontale nella variante frontale e la corteccia temporale nella variante temporale; nei soggetti antisociali la disfunzione della corteccia orbitofrontale e delle sue connessioni con l'amigdala si costruisce progressivamente con lo sviluppo cerebrale, interagendo con le esperienze di vita di ciascun individuo, un fenomeno complesso che per quanto riguarda la cor-

teccia prefrontale si prolunga fino ai primi anni della terza decade di vita¹⁰³.

Conclusioni

Concludendo, lo studio dei processi di cognizione sociale si è rivelato uno strumento utile per comprendere le basi cognitive dei disturbi del comportamento interpersonale e della condotta sociale in più popolazioni cliniche. Tali studi sono ancora in fase iniziale e lo sviluppo di ulteriori strumenti di valutazione, affiancati all'uso delle neuroimmagini, potranno ulteriormente chiarire i complessi circuiti neurali sottostanti i singoli processi di cognizione sociale, come questi vengano intaccati dalle patologie neurodegenerative e come questi possano incontrare ostacoli di sviluppo nei soggetti con comportamenti antisociali. Infine, per quanto riguarda i pazienti con DFT, serviranno studi che correlino direttamente il livello di gravità del disturbo del comportamento interpersonale e della condotta sociale, il grado di compromissione dei singoli processi di cognizione sociale e misure del livello di danno neurodegenerativo. Solo così si potrà avere un'idea più precisa del diverso impatto di ogni processo sulla disabilità sociale dei soggetti di questa popolazione clinica.

Bibliografia

- 1 Adolphs R. *The neurobiology of social cognition*. *Curr Op Neurobiol* 2001;11:231-9.
- 2 Lieberman MD. *Social cognitive neuroscience*. In: Baumeister RF, Vohs KD, editors. *Encyclopedia of Social Psychology*. Thousands Oaks, CA: Sage Press 2007.
- 3 Adenzato M, Enrici I. *Comprendere le menti altrui: meccanismi neurocognitivi dell'interazione sociale*. *Quaderni di Psicoterapia Cognitiva* 2005;16:14-28.
- 4 Van Overwalle F. *Social cognition and the brain: a meta-analysis*. *Hum Brain Mapp* 2008;1 (Epub ahead of print).
- 5 Olsson A, Ochsner KN. *The role of social cognition in emotion*. *Trends Cogn Sci* 2008;12:65-71.
- 6 Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. *Cognition* 1994;50:7-15.
- 7 Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. *Impairment of social and moral behaviour related to early damage in human prefrontal cortex*. *Nat Neurosci* 1999;2:1032-7.
- 8 Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. *Prefrontal cortex in humans and apes. A comparative study of area 10*. *Am J Physic Anthropol* 2001;144:224-41.
- 9 Semendeferi K, Lu A, Schenker N, Damasio H. *Humans and great apes share a large frontal cortex*. *Nat Neurosci* 2002;5:272-6.
- 10 Martin RD. *Primate origins and evolution*. London, UK: Chapman and Hall 1990.
- 11 Dunbar RIM. *The social brain hypothesis*. *Evolut Anthropol* 1998;6:178-90.
- 12 Adolphs R. *Cognitive neuroscience of human social behaviour*. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:165-78.
- 13 Beer JS, John OP, Scabini D, Knight RT. *Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self monitoring and emotion-cognition interactions*. *J Cogn Neurosci* 2006;18:6:871-9.
- 14 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* 2004;35:163-74.
- 15 Yurgelun-Todd D. *Emotional and cognitive changes during adolescence*. *Curr Op Neurobiol* 2007;17:251-7.
- 16 Poletti M. *Sviluppo cerebrale, processi decisionali e psicopatologia in adolescenza*. *Giorn Ital Psicopat* 2007;13:358-66.
- 17 Poletti M. *Sviluppo cerebrale, funzioni esecutive e capacità decisionali in adolescenza*. *Giornale Italiano di Psicologia* (in corso di stampa).
- 18 Kanwisher N, Yovel G. *The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:2109-28.
- 19 Ekman P. *Emotion in the human face*. New York: Cambridge University Press 1982.
- 20 Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P, Damasio AR. *A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage*. *Nature* 2005;433:68-72.
- 21 Benuzzi F, Pugnaghi M, Meletti S, Lui F, Serafini M, Baraldi P, et al. *Processing the socially relevant parts of faces*. *Brain Res Bull* 2007;74:5:344-56.
- 22 Calder AJ, Lawrence AD, Keane J, Scott SK, Owen AM, Christoffels I, et al. *Reading the mind from eye gaze*. *Neuropsychologia* 2002;40:8:1129-38.
- 23 Emery NJ. *The eyes have it: the neuroethology, evolution and function of social gaze*. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:581-604.
- 24 Blakemore SJ, Boyer P, Pachot-Clouard M, Meltzoff A, Segebarth C, Decety J. *The detection of contingency and animacy from simple animations in the human brain*. *Cereb Cortex* 2003;13:837-44.

- ²⁵ Ruby P, Decety J. *What you believe vs. what you think they believe: a neuroimaging study of conceptual perspective taking*. Eur J Neurosci 2003;17:2475-80.
- ²⁶ Ruby P, Decety J. *Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency*. Nat Neurosci 2001;4:546-50.
- ²⁷ Vogeley K, May M, Ritzl A, Falkai P, Zilles K, Fink GR. *Neural correlates of first-person perspective as one of the constituent of human self consciousness*. J Cogn Neurosci 2004;16:817-27.
- ²⁸ Premack D, Woodruff G. *Does the chimpanzee have a "theory of mind"?* Behav Brain Sci 1978;4:515-26.
- ²⁹ Frith CD, Frith U. *Interacting minds: a biological basis*. Science 1999;286:1692-5.
- ³⁰ Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. *Does the autistic child have a theory of mind?* Cognition 1985;21:37-46.
- ³¹ Wellman HM, Cross D, Watson J. *Meta-analysis of theory of mind development*. Child Dev 2001;72:655-84.
- ³² Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R, Casacchia M. *Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia*. Schizophr Res 2001;47:299-308.
- ³³ Pickup GJ. *Relationship between theory of mind and executive function in schizophrenia: a systematic review*. Psychopathology 2008;41:206-13.
- ³⁴ Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. *Social cognition in schizophrenia: an overview*. Schizophr Bull 2008;34:408-11.
- ³⁵ Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. *Action recognition in the premotor cortex*. Brain 1996;119:593-609.
- ³⁶ Rizzolatti G, Craighero L. *The mirror neuron system*. Annu Rev Neurosci 2004;27:169-92.
- ³⁷ Rizzolatti G, Sinigaglia C. *So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio*. Milano: Raffaello Cortina Editore 2006.
- ³⁸ Gallese V. *The Roots of Empathy: The Shared Manifold Hypothesis and the neural basis of intersubjectivity*. Psychopathology 2003;36:171-80.
- ³⁹ Gallese V, Keisers C, Rizzolatti G. *A unifying view of the basis of social cognition*. Trends Cogn Sci 2003;8:396-403.
- ⁴⁰ Hutchinson WD. *Pain related neurons in the human cingulate cortex*. Nat Neurosci 1999;2:403-5.
- ⁴¹ Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi G. *Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas*. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:5497-502.
- ⁴² Gallese V. *Embodied simulation: from neurons to phenomenal experience*. Phenomenol Cogn Sci 2005;4:23-48.
- ⁴³ Fodor JA. *Modularity of mind: an essay on faculty psychology*. Cambridge: MIT Press 1983.
- ⁴⁴ Gallese V, Umiltà MA. *Cognitive continuity in primate social cognition*. Biol Theory 2006;1:25-30.
- ⁴⁵ Gallese V, Goldman A. *Mirror neurons and the simulation theory of mindreading*. Trends Cogn Sci 1998;2:493-501.
- ⁴⁶ Gallagher HL, Frith CD. *Functional imaging of "theory of mind"*. Trends Cogn Sci 2003;7:77-83.
- ⁴⁷ Wimmer H, Perner J. *Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception*. Cognition 1983;13:103-28.
- ⁴⁸ Happè F. *Communicative competence and Theory of Mind in autism: a test of relevance theory*. Cognition 1993;48:101-19.
- ⁴⁹ Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. *Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning Autism*. J Autism Develop Disord 1999;29:407-18.
- ⁵⁰ Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. *The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism*. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:241-51.
- ⁵¹ Haidt J. *The emotional dog and its rational tail. A social intuitionist approach to moral judgement*. Psychol Rev 2001;108:814-34.
- ⁵² Haidt J. *The new synthesis in moral psychology*. Science 2007;316:998-1002.
- ⁵³ Nichols S, Mallon R. *Moral dilemmas and moral rules*. Cognition 2006;100:530-42.
- ⁵⁴ Greene JD, Sommerville RB, Nystrom LE, Darley JM, Cohen JD. *An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgement*. Science 2001;293:2105-8.
- ⁵⁵ Viskontas IV, Possin KL, Miller BL. *Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behaviour*. Ann N Y Acad Sci 2007;1121:528-45.
- ⁵⁶ Knibb JA, Kipps CM, Hodges JR. *Frontotemporal dementia*. Curr Op Neurol 2006;19:565-71.
- ⁵⁷ Knibb JA, Hodges JR. *Semantic dementia and Primary Progressive Aphasia: a problem of categorization?* Alzheimer Dis Assoc Disord 2005;19:S7-14.
- ⁵⁸ Graham NL, Bak TH, Hodges JR. *Corticobasal Degeneration as cognitive disorder*. Mov Disord 2003;18:1224-32.

- ⁵⁹ Millar D, Griffiths P, Zermansky AJ, Burn AJ. *Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord* 2006;21:199-207.
- ⁶⁰ Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W. *Cognitive impairment, frontotemporal dementia and motor neuron diseases*. *Ann Neurol* 2003;54:S20-3.
- ⁶¹ Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*. *Neurology* 1998;51:6:1546-54.
- ⁶² Wolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, et al. *Binge eating is associated with right orbitofrontal insular striatal atrophy in frontotemporal dementia*. *Neurology* 2007;69:1424-33.
- ⁶³ Lough S, Gregory C, Hodges JR. *Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia*. *Neurocase* 2001;7:123-130.
- ⁶⁴ Lough S, Hodges JR. *Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia*. *J Psychosom Res* 2001;53:639-46.
- ⁶⁵ Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioğlu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. *Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications*. *Brain* 2002;125:752-64.
- ⁶⁶ Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Craufurd D, et al. *Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease*. *Neuropsychologia* 2003;41:6:688-701.
- ⁶⁷ Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. *The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of frontotemporal dementia*. *Neuropsychologia* 2007;45:342-9.
- ⁶⁸ Kril JJ, Halliday GM. *Clinicopathological staging of frontotemporal dementia severity: correlation with regional atrophy*. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2004;17:4:311-5.
- ⁶⁹ Eslinger PJ, Moore P, Troiani V, Antani S, Cross K, Kwok S, et al. *Oops! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:457-60.
- ⁷⁰ Ruby P, Decety J. *How would you feel vs. how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking in social emotions*. *J Cogn Neurosci* 2004;16:988-99.
- ⁷¹ Ruby P, Schmidt C, Hogge M, D'Argembeau A, Collette F, Salmon E. *Social mind representation: where does it fail in frontotemporal dementia?* *J Cogn Neurosci* 2007;19:671-83.
- ⁷² Klein SB, Rozendal K, Cosmides L. *A social-cognitive neuroscience analysis of the self*. *Soc Cogn* 2002;20:105-35.
- ⁷³ Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. *Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia*. *Neuropsychologia* 2006;44:950-8.
- ⁷⁴ Mendez MF, Anderson E, Shapira JS. *An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia*. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:193-7.
- ⁷⁵ Greene JD, Haidt J. *How (and where) moral judgements work?* *Trends Cogn Sci* 2002;6:517-23.
- ⁷⁶ Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, et al. *Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements*. *Science* 2007;446:908-11.
- ⁷⁷ Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman J. *Opinion: the neural basis of human moral cognition*. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:799-809.
- ⁷⁸ Mendez MF. *What frontotemporal dementia reveals about the neurobiological basis of morality*. *Med Hypotheses* 2006;67:411-8.
- ⁷⁹ Davis MH. *Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach*. *J Personal Soc Psychol* 1983;44:113-36.
- ⁸⁰ Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. *Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration*. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:1:28-36.
- ⁸¹ Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, et al. *Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease*. *Brain* 2006;129:2945-56.
- ⁸² Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M. *Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease*. *Alzh Dis Assoc Disord* 1999;13:96-101.
- ⁸³ Rosen HJ, Pace-Savitsky K, Perry RJ, Kramer JH, Miller BL, Levenson RW. *Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia*. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2004;17:277-81.
- ⁸⁴ Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, Allison S, Gorno-Tempini ML, Pace-Savitsky C, et al. *Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotions in dementia*. *Neuropsychologia* 2006;44:365-73.
- ⁸⁵ Werner KH, Roberts NA, Rosen HJ, Dean DL, Kramer JH, Weiner MW, et al. *Emotional reactivity and emotion recognition in frontotemporal lobar degeneration*. *Neurology* 2007;69:148-55.
- ⁸⁶ Kipps CM, Hodges JR. *Theory of mind in frontotemporal dementia*. *Soc Neurosci* 2006;1:235-44.
- ⁸⁷ Nakaaki S, Murata Y, Sato J, Shinagawa Y, Hongo

- J, Tatsumi H, et al. *Impairment of decision making cognition in a case of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) presenting with pathologic gambling and hoarding as the initial symptoms*. Cogn Behav Neurol 2007;20:121-5.
- ⁸⁸ Nakano S, Asada T, Yamashita F, Kitamura N, Matsuda H, Hirai S, et al. *Relationship between antisocial behaviour and regional blood flow in frontotemporal dementia*. Neuroimage 2006;32:301-6.
- ⁸⁹ Dolan M, Fullam R. *Face affect recognition deficits in personality-disordered offenders: association with psychopathy*. Psychol Med 2006;36:1563-9.
- ⁹⁰ Deeley Q, Daly E, Surguladze S, Tunstall N, Mezey G, Beer D, et al. *Facial emotion processing in criminal psychopathy. Preliminary functional magnetic resonance study*. Br J Psychiatry 2006;189:533-9.
- ⁹¹ Marsh AA, Blair RJR. *Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: a meta analysis*. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:454-65.
- ⁹² Suzuki A, Hoshino T, Shigemasa K, Kawamura M. *Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease*. Brain 2006;129:707-17.
- ⁹³ Hayes CJ, Stevenson RJ, Coltheart M. *Disgust and Huntington's disease*. Neuropsychologia 2007;45:1135-51.
- ⁹⁴ Hare RD. *The hare psychopathy checklist revised manual*. Toronto: Multi-Health Systems 1991.
- ⁹⁵ Dolan M, Fullam R. *Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy*. Psychol Med 2004;34:1093-102.
- ⁹⁶ Ritchell RA, Mitchell DG, Newman C, Leonard A, Baron-Cohen S, Blair RJ. *Theory of mind and psychopathy: can psychopathic individuals read the "language of eyes?"* Neuropsychologia 2003;41:523-6.
- ⁹⁷ Jones AP, Forster AS, Skuse D. *What do you think you're looking at? Investigating social cognition in young offenders*. Crim Behav Ment Health 2007;17:101-6.
- ⁹⁸ Marsh AA, Kozak MN, Ambady N. *Accurate identification of fear facial expressions predicts prosocial behaviour*. Emotion 2007;7:239-51.
- ⁹⁹ Seguin JR. *Neurocognitive elements of antisocial behaviour: relevance of an orbitofrontal cortex account*. Brain Cogn 2006;55:185-97.
- ¹⁰⁰ Blair RJR. *The role of orbitofrontal cortex in the modulation of antisocial behaviour*. Brain Cogn 2004;55:198-208.
- ¹⁰¹ Blair RJR. *The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy*. Trends Cogn Sci 2007;11:387-92.
- ¹⁰² de Oliveira-Souza R, Hare RD, Bramati IE, Garrido GJ, Azevedo Ignacio F, Tovar-Moll F, et al. *Psychopathy as a disorder of the moral brain: fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry*. Neuroimage 2008;40:1202-13.
- ¹⁰³ Lenroot RK, Giedd JN. *Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging*. Neurosci Biobehav Rev 2006;30:718-29.