

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
FACOLTÀ DI PSICOLOGIA



Dottorato di Ricerca in Psicologia cognitiva, Psicofisiologia e Personalità
XXIII CICLO

**Differenze individuali nei sistemi di Attivazione e
Inibizione comportamentale nella risposta di
“startle” e nell’inibizione della risposta motoria**

Dott. Giuseppe Cozzuto

Tutor: Prof. Vilfredo De Pascalis

Co-Tutor: Prof.ssa Marta Olivetti Belardinelli

INDICE

INTRODUZIONE	1
---------------------------	---

CAPITOLO 1

Modelli comportamentali di approccio ed inibizione

1.1 La <i>Reinforcement Sensitivity Theory</i> (RST) di J.A. Gray.....	3
1.1.1 I sistemi di attivazione (BAS) ed inibizione (BIS)	5
1.1.2 <i>Fight/Fligh/Freeze System</i> (FFFS)	7
1.2 Misure Psicometriche dell'ansia e dell'impulsività.....	8
1.4 Il “ <i>sensorimotor gating</i> ”	11

CAPITOLO 2

La risposta di allerta e la sua modulazione

2.1 Il sistema difensivo bidimensionale.....	16
2.2 Il riflesso di allerta (<i>Startle</i>).....	19
2.2.1 Le modificazioni della risposta di <i>startle</i>	20
2.2.2 La modulazione del riflesso di allerta: il paradigma della <i>Prepulse Inhibition</i> (PPI).....	22
2.2.3 <i>Neuroanatomia funzionale nella modulazione della risposta di startle</i>	25

CAPITOLO 3

L'output dei processi di *gating* motorio: L'inibizione della risposta

3.1 L'inibizione della risposta motoria	27
3.1.1 <i>Stop-Signal Task</i>	28
3.1.2 Il modello della “ <i>Horse-race</i> ”	29
3.2 La RST e lo <i>Stop-Signal</i> negli studi comportamentali	32
3.3 “Elettrofisiologia dello <i>Stopping</i> ”	34
3.3.1 <i>Error-Related Negativity e Stop-Signal paradigm</i>	37

3.3.2 <i>RST e Error-Related Negativity</i>	43
---	----

CAPITOLO 4

Studio 1:

Temperamento e differenze individuali nella modulazione della risposta di startle

4.1 Introduzione	48
4.1.1 <i>Ipotesi sperimentali</i>	51
4.2 Metodo	52
4.2.1 <i>Soggetti</i>	52
4.3 Procedura	52
4.3.1 <i>Test psicometrici</i>	53
4.3.2 <i>Stimoli acustici</i>	54
4.4 Registrazione e analisi dell'EMG	55
4.4.1 <i>Quantificazione della Risposta di Startle</i>	56
4.5 Acquisizione ed elaborazione dell' EEG	57
4.6 Prepulse Inhibition	58
4.7 Disegno sperimentale ed analisi statistiche	58
4.8 Risultati.....	59
4.8.1 <i>Risultati correlazionali</i>	59
4.8.2 <i>Risultati ANOVA EMG</i>	64
4.8.3 <i>Risultati ANOVA AEP</i>	67
4.8.4 <i>Risultati localizzazione</i>	72
4.9 Discussioni.....	76
4.10 Conclusione	80

CAPITOLO 5

Studio 2:

Differenze individuali nei sistemi di Attivazione e di Inibizione comportamentale e programmazione motoria

5.1	Introduzione	81
5.1.1	<i>Ipotesi sperimentali</i>	86
5.2	Metodo	87
5.2.1	<i>Soggetti</i>	87
5.2.2	<i>Test psicometrici</i>	87
5.3	Procedura	89
5.4	Stimoli e apparato di registrazione	90
5.5	Dati comportamentali acquisiti	92
5.6	Acquisizione ed elaborazione dell'EEG	93
5.7	Disegno sperimentale e analisi dei dati.....	96
5.8	Risultati.....	98
5.8.1	<i>Indici Comportamentali e variabili di personalità</i>	98
5.8.2	<i>Analisi della varianza</i>	103
5.8.3	<i>Risultati correlazionali sulla localizzazione</i>	112
5.9	Discussioni.....	115
5.10	Conclusione	121
	Conclusione generale.....	122
	BIBLIOGRAFIA	124

INTRODUZIONE

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è stato quello di studiare in maniera approfondita i processi dell'elaborazione dell'informazione nelle prime fasi di selezione e processamento dello stimolo e nelle successive elaborazioni ed emissioni di una risposta motoria, attraverso l'analisi dei meccanismi alla base del sistema di *sensorimotor gating*. Inoltre si è cercato di individuare la relazione tra questi meccanismi di “*gating*” e i tratti temperamentali.

Le due fasi sperimentali di cui si è costituito il lavoro di seguito presentato hanno voluto approfondire in maniera separata due aspetti specifici del sistema di *gating sensomotorio*: la parte “sensoria”, studiata attraverso la modulazione della risposta di trasalimento (*startle*), alla base di una corretta selezione dell'informazione ed una seconda parte relativa all'inibizione repentina di una risposta motoria, il cui comando è stato già elaborato ed in fase di esecuzione, a seguito della presentazione improvvisa di un comando di arresto (*stop signal*).

La teoria di personalità utilizzata come modello di riferimento, per entrambe le linee di ricerca, è stata la *Reinforcement Sensitivity Theory* (RST) di J.A. Gray (1970, 1981, 1982) nelle sue più recenti revisioni a cura di Gray e MacNaughton (2000) e MacNaughton e Corr (2004).

Nel primo capitolo viene quindi dato ampio spazio proprio all'esposizione delle principali linee della RST, degli strumenti psicometrici utilizzati per misurare negli individui la maggiore o minore attivazione di quei sistemi comportamentali postulati dalla teoria di Gray, ed infine le evidenze sperimentali a favore di questa teoria della personalità. Il primo capitolo si conclude poi con un paragrafo che descrive il modello di *gating* sensomotorio proposto da C.H.M. Brunia (1993) e le evidenze sperimentali a favore di tale *gating* che attraverso i gangli della base e il talamo regola il passaggio o meno di informazioni alle cortecce motorie (Aron, 2007).

Nel secondo capitolo viene approfondito il sistema difensivo bidimensionale proposto da MacNaughton & Corr (2004) che regola le dimensioni temperamentali dell'ansia e della paura. Viene poi definita la risposta di *startle* ed esaminata la letteratura circa la

modulazione di questa risposta e le sua relazione con i tratti temperamentali come dimostrato da diverse evidenze sperimentali.

Il terzo capitolo si incentra sullo studio dell'*output* dei meccanismi di *gating* con particolare attenzione alla parte motoria, attraverso una rassegna di lavori sperimentali che si sono occupati di indagare i fenomeni legati all'inibizione di tale risposta. Viene presentato e descritto il compito sperimentale di *Stop-Signal* e il modello dell'*Horse Race* proposto da Logan e Cowan (1984) per spiegare la concomitanza dei processi esecutivi ed inibitori in tale compito. A questo si affianca una disamina di studi comportamentali ed elettrofisiologici nei quali si è cercato di indagare la relazione tra performance allo *Stop-Signal task* e tratti temperamentali.

Nel quarto e quinto capitolo vengono infine presentati i due lavori sperimentali realizzati nel corso del dottorato relativi alle linee di ricerca suddette. Nella prima ricerca l'attenzione si è focalizzata nell'individuare le possibili influenze dei tratti temperamentali sulla risposta di allerta (*startle*) e sulla sua modulazione attraverso l'utilizzo di un paradigma di *Prepulse Inhibition* (PPI). In particolare si è cercato di individuare le possibili relazioni tra questa risposta e i sistemi postulati dalla teoria di Gray concentrandosi sulle differenze tra stili comportamentali ansiosi e fobici. La seconda linea di ricerca si è focalizzata invece sullo studio dell'abilità di inibire una risposta motoria volontaria precedentemente programmata mediante un compito di *Stop-Signal* che, ponendo la persona in una situazione di maggiore conflitto al momento dell'emissione della risposta, rappresenta una valida alternativa ai classici compiti di *Go-NoGo*. Si è valutata inoltre la relazione tra i tratti temperamentali e l'abilità di inibire una risposta motoria cercando, anche in questo caso, di individuare le possibili relazione con i sistemi di attivazione ed inibizione postulati da Gray.

CAPITOLO 1

Modelli comportamentali di approccio ed inibizione

1.1 La *Reinforcement Sensitivity Theory* (RST) di J.A. Gray

Partendo dagli studi sull'apprendimento negli animali e da quelli comportamentali in soggetti umani (J.A. Gray, 1965; 1970; 1981) si sviluppa la *Reinforcement Sensitivity Theory* (RST) di J. A. Gray (1970; 1982). Scopo di questa teoria era il tentativo di mettere in relazione i sistemi neurobiologici, che regolano il comportamento di approccio ed evitamento, e i sistemi emotivo/motivazionali che generano la personalità e le sue differenze individuali. Gray apportò una modifica dello spazio fattoriale proposto da Eysenck ruotando di 30° gli assi fattoriali delle dimensioni di Estroversione (E) e Neuroticismo (N), introducendo così all'interno di questo spazio i tratti temperamentali dell'Ansia e dell'Impulsività, che riflettevano in maniera più diretta il funzionamento dei sistemi comportamentali di base (v. Fig. 1). Nella prima versione della sua teoria, Gray ipotizzò l'esistenza di 3 sistemi adibiti all'emissione di un comportamento in risposta ad uno stimolo: Il *Behavioural Approach System* (BAS), il *Behavioural Inhibition System* (BIS) e il *Fight-Flight System* (FFS). Il BIS risultava essere attivato preferenzialmente da stimoli condizionati avversivi, quindi da segnali di punizione o di mancato premio. Gray ritenne questo sistema regolatore della dimensione di personalità dell'Ansia. Una disfunzione nella direzione di un'iperattività di questo sistema poteva quindi generare disturbi patologici quali il Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD) o i disordini ossessivo-compulsivi (OCD). L'attivazione del BAS era invece legata agli stimoli condizionati appetitivi e quindi a segnali di premio o mancata punizione. Questo sistema a sua volta rifletteva la dimensione di personalità dell'Impulsività e di conseguenza una sua iperattivazione poteva condurre a sindrome da deficit attentzionale da iperattività (ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*) o a patologie da dipendenza (ad Es. gioco d'azzardo), comportamenti rischiosi e antisociali. Infine il sistema FFS rispondeva preferenzialmente agli stimoli incondizionati avversivi (innati). Vengono associate a questo sistema emozioni quali la paura, la rabbia ed il panico.

Nel 2000 Gray e MacNaughton hanno rivisto la teoria originale apportandone delle modifiche. Il sistema FFS diviene FFFS includendo ora anche la risposta comportamentale di immobilizzazione (*Freezing*) sempre in relazione a stimoli avversivi. Il BAS e il FFFS diventano rispettivamente i regolatori dei comportamenti di approccio e di evitamento, in risposta a stimoli condizionati e incondizionati, appetitivi vs avversivi. In questa revisione il BIS assume un nuovo fondamentale ruolo di risolutore del conflitto (*Goal Conflict Resolution*) creato dalla simultanea attivazione del BAS e dell'FFFS, ponendosi quindi come meccanismo intermedio tra la tendenza alla risposta di approccio e quella di evitamento.

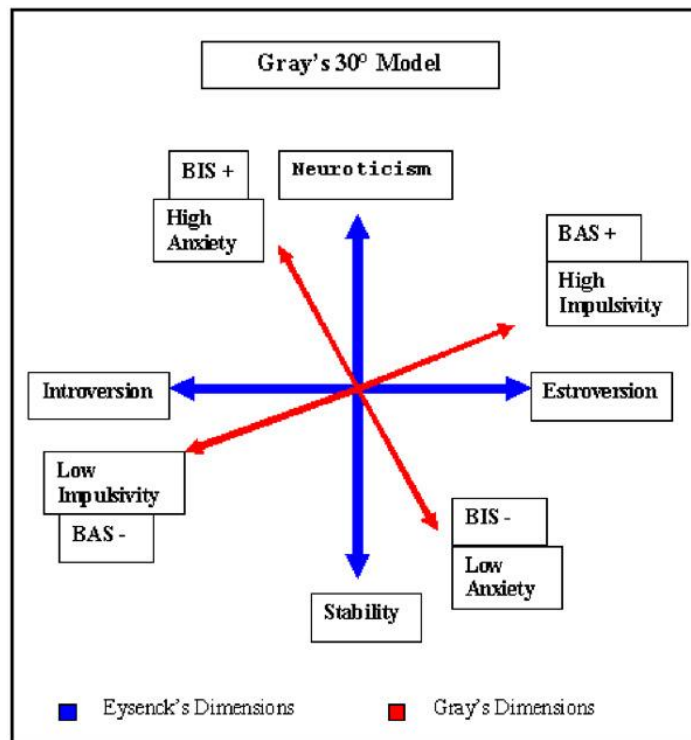


FIG. 1

1.1.1 I sistemi di attivazione (BAS) ed inibizione (BIS)

Nella versione rivisitata della RST (Gray e McNaughton, 2000), la funzione del BIS e del BAS è inquadrata in una cornice neuropsicologica volta a comprendere come il meccanismo di regolazione del comportamento sia strettamente legato alla personalità e alle disfunzioni psicopatologiche. Il BAS è implicato nel muovere l'organismo nel gradiente spazio temporale attraverso la localizzazione della ricompensa (Corr, 2008). Gli individui con un'eccessiva attività del BAS sono più suscettibili ai disordini dell'impulsività (J.A. Gray, 1990; Revelle, 1997; Stanford *et al.*, 1996; Wallace, Newman, & Bachorowski, 1991), psicopatie secondarie (Flor-Henry, 1976; Hare, 1993; Newman *et al.*, 2005), disordini bipolari (Depue & Iacono, 1989), e disordini di attenzione da iperattività (Mitchell & Nelson-Gray, 2006).

Alla base dei meccanismi del BIS vi è una funzione valutativa dell'ambiente che confronta continuamente gli eventi attuali con quelli attesi (*checking mode*) e che cerca di fermare l'attività motoria eventualmente programmata da altri sistemi (*control mode*) se tra questi non c'è compatibilità. Tale sistema modula anche il controllo del comportamento esplorativo indirizzando l'attenzione verso uno stimolo nuovo o minaccioso. Quando si verificano incompatibilità (*mismatch*) tra eventi attesi ed eventi in corso, il programma motorio si arresta e il BIS si attiva per ricercare maggiori informazioni dall'ambiente aumentando il livello di attenzione focalizzata o lo stato generale dell'*arousal*. Quindi alti livelli di BIS sono associati ad un incremento attentivo, una maggiore attivazione ed un alto livello di vigilanza. Un'eccessiva attività del BIS predispone ai disordini associati all'ansia (Fowles, 1988; Gray, 1982; Quay, 1988), mentre un BIS molto debole è stato associato alla psicopatia primaria (Gray, 1987; Newman *et al.*, 2005). Comunque, i livelli di attivazione dei sistemi BIS e BAS, misurati dai differenti questionari self-report, che solitamente non derivano direttamente dal modello di Gray (Gupta & Shukla, 1989; Patterson, Kosson, & Newman, 1987), hanno prodotto una nuova incertezza circa la concettualizzazione degli elementi implicati nella generazione dell'emozioni e della motivazione dipendenti da questi sistemi. Due ipotesi hanno ricevuto alcune evidenze sperimentali: La prima suggerisce che il BIS sia responsabile dell'inibizione comportamentale (Arnett & Newman, 2000; Cools *et al.*, 2005; A. Gomez & R. Gomez, 2002; Harmon-Jones & Allen, 1997; Hewig, Hagemann *et al.*, 2006; Keltner, Gruenfeld, & Anderson, 2003; Monteith *et al.*, 2002)

mentre la seconda ipotesi assegna al BIS la responsabilità del comportamento di ritiro (Blair, Peters, & Granger, 2004; Elliot, Gable, & Mapes, 2006; Heimpel, Elliot, & Wood, 2006; Sherman, Mann, & Updegraff, 2006; Sutton & Davidson, 1997; Updegraff, Gable, & Taylor, 2004), sebbene questa concettualizzazione risulta in contrasto con un grande numero di scoperte condotte con le tecniche elettrofisiologiche. Tali evidenze collegano il BIS con meccanismi neurali principalmente associati al monitoraggio del conflitto (Amodio *et al.*, 2008; Bartussek *et al.*, 1996; Boksem *et al.*, 2006; De Pascalis & Speranza, 2000; De Pascalis, Fiore, & Sparita, 1996). Nel tentativo di spiegare i differenti risultati riportati in letteratura (Matthews & Gilliland, 1999), Corr (2001) ha proposto una nuova revisione della teoria di Gray ipotizzando che i sistemi BIS e BAS non siano indipendenti, bensì interdipendenti poiché si influenzano tra loro (*Joint Subsystems Hypothesis*). Secondo tale ipotesi il sistema di inibizione comportamentale BIS e il sistema di approccio BAS esercitano entrambi due effetti sul comportamento: uno facilitatorio (BIS→punizione e BAS→ricompensa) ed uno antagonista (BIS→ricompensa e BAS→punizione). Da ciò deriva che un dato comportamento finale scaturisce dall'interazione di questi due effetti e non solamente dall'attivazione esclusiva di un sistema piuttosto che un altro. In particolare, gli individui BAS+ (Imp+)/BIS- (Anx-) dovrebbero mostrare i livelli più elevati di risposte appetitive e di emozioni positive; gli individui BIS+ (Anx+)/BAS- (Imp-) dovrebbero mostrare i livelli più elevati di risposte avversative e di emozioni negative. Secondo Corr (2001) la *Joint Subsystems Hypothesis* non deve essere intesa in contrapposizione alla teoria originale di Gray, ma, piuttosto, complementare ad essa entro un modello bidimensionale delle funzioni dei sistemi BIS e BAS. In base alla teoria di Gray (v. ad Es. Gray, 1982 e Gray and MacNaughton, 2000) le funzioni regolatorie del BAS sembra originare dai sistemi regolati dai neurotrasmettitori dopaminergici che nell'uomo risiedono nelle proiezioni striatali dopaminergiche delle aree laterali e orbitali della corteccia prefrontale (PFC) mentre il BIS risulta legato a strutture quali il Setto-Ippocampale e i sistemi monoaminergici della PFC e della corteccia anteriore cingolata (ACC).

1.1.2 *Fight/Fligh/Freeze System (FFFS)*

La risposta di attacco/fuga (*fight/flight response*) era già stata descritta da Cannon (1929), in riferimento alla reazione di emergenza presente nella maggior parte delle specie rispetto a determinate reazioni comportamentali di fronte ad eventi minacciosi: l'attacco contro la sorgente di paura o l'allontanamento da essa. Oltre alle opzioni di attacco e fuga, ne è possibile una terza che prevede una reazione di immobilizzazione (*freezing*), caratterizzata da irrigidimento posturale e da consistenti decrementi dell'attività cardiovascolare e somatomotoria (Steptoe, 1981). La sequenza, originariamente descritta da Gray (1988, 2002) inizia con quello che gli etologi chiamano la risposta di "congelamento", un termine che corrisponde a quello che i clinici chiamano solitamente ipervigilanza (essere circospetti, in allerta, in guardia). Questa risposta iniziale di congelamento si traduce in un'azione automatica del tipo "fermati, osserva e ascolta", tendenza associata alla paura. La preda che rimane immobilizzata durante la minaccia molto più facilmente evita la cattura, poiché la corteccia visiva e la retina dei mammiferi carnivori (e in grado minore, nel maschio dell'*Homo Sapiens*) è predisposta primariamente per intercettare gli oggetti in movimento e non i colori (Bracha, 2004).

La revisione di Gray e McNaughton (2000) implementa quindi nel sistema di attacco/fuga questa ulteriore modalità di risposta di fronte ad un comportamento avversivo. Il sistema viene quindi denominato attacco/fuga/immobilizzazione (*fight/flight/freeze system*; FFFS). Eilam (2005) ha mostrato come il sistema di *fight/flight/freeze* sia controllato da differenti regioni cerebrali che si intrecciano in un singolo sistema funzionale al servizio della sopravvivenza.

Il pattern neurofisiologico che riflette, a livello motorio e vegetativo, la tipica reazione alla paura, sembra essere associato ad aree cerebrali specifiche tra cui l'amigdala (Gray & McNaughton, 2000; Pissioti *et al.*, 2003), l'ipotalamo mediale (Gray & MacNaughton, 2000; Johnson, Anderson, 1990) e la sostanza peri-acqueduttale (Gray & MacNaughton, 2000).

1.2 Misure Psicometriche dell'ansia e dell'impulsività

Sebbene manchi una misurazione psicometrica ampiamente accettata del funzionamento dei tre sistemi delineati dalla teoria della RST di Gray, nel corso degli anni sono state sviluppate differenti scale psicometriche. Come riportato nel libro di Corr (2008), diversi filoni di ricerche hanno provato, nel tentativo di misurare operativamente i sistemi BIS e BAS postulati da Gray, di inferire tali misure derivandole da strumenti volti a misurare l'ansia e l'impulsività. Ad esempio alcune ricerche (Kambouropoulos & Staiger, 2004) hanno utilizzato, dimensioni di Ansia (Anx) e Impulsività (Imp) derivate dall'interazione dei fattori E, N e P (Psicoticismo) dell'*Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ) (H. J. Eysenck & S. B. G. Eysenck, 1975) e utilizzando il *Card Arranging Reward Responsivity Objective Test* (CARROT) (Kambouropoulos & Staiger, 2001), mentre altre (v. ad es. Caseras, Avila, & Torrubia, 2003; Jackson & Smillie, 2004; Quilty & Oakman, 2004) hanno scelto invece di utilizzare questionari, specificamente creati per misurare queste dimensioni, come lo *State Trait Anxiety Inventory* (STAI; Spielberger *et al.*, 1988), l'*Anxiety Scale* derivata dall'*Eysenck Personality Profiler* (EPP) (H. J. Eysenck & Wilson, 1991), l'*I₇ Impulsiveness Scale* derivata dalla *Impulsiveness, Venturesomeness, Empathy Questionnaire* (S. B. G. Eysenck *et al.*, 1985) o la *Impulsiveness Scale* dell' EPP.

Uno dei primi tentativi di derivare una scala di misurazione psicometrica direttamente dalle dimensioni di personalità postulate dalla RST è la *Susceptibility to punishment Scale* di Torrubia e Tobena (1984) il cui scopo era quello di misurare le differenze individuali nell'attività del BIS. In seguito Wilson, Barrett e lo stesso Gray (1989) e poi Wilson, Gray e Barrett di nuovo nel 1990 svilupparono il *Gray Wilson Personality Questionnaire* (GWPQ). In contemporanea venne poi sviluppato da Ball and Zuckerman (1990) il *General Reward and Punishment Expectancy Questionnaire* (GRAPES) che più specificamente misurava l'aspettativa di premio o di punizione, rispetto al proprio comportamento, in vari eventi futuri. Il questionario maggiormente usato nell'ambito delle ricerche sull'RST resta comunque la *BIS/BAS Scale* di Carver and White (1994) sebbene trovi ampio utilizzo anche il *Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire* (SPSRQ) di Torrubia, Avila, Moltò e Caseras (2001).

1.3 Correlati psicofisiologici della RST

In ambito psicofisiologico, nel corso degli anni, numerose sono le ricerche che avvalendosi dell'utilizzo dei questionari sopra descritti hanno studiato e messo alla prova la validità delle relazioni, postulate dalla RST, tra dimensioni di personalità e sistemi comportamentali BIS, BAS e FFFS. A tale scopo sono stati utilizzati e misurati sia indici elettrofisiologici, come l'attività elettroencefalografica (EEG) e i potenziali evento-correlati (ERPs) elicitati da diversi tipi di compito, sia indicatori fisiologici dell'attività del sistema nervoso autonomo (SCA), come la frequenza cardiaca (HR) e l'attività elettrotermica (EDA) e la risposta di ammiccamento (*Startle*).

Lo studio dei ritmi cerebrali indicativi del livello di *arousal* corticale, quali l'alfa (8-13 Hz) e il beta (13-35 Hz) e lo studio delle asimmetrie frontali ha permesso di raccogliere evidenze sperimentali sul funzionamento di questi sistemi e sulla loro localizzazione neuro-funzionale.

In uno studio di Stenberg (1992) mediante EEG, sono state derivate le dimensioni di ansia ed impulsività dall'analisi fattoriale dell'*Eysenck Personality Inventory* (EPI) e della *Karolinka Scale of personality* (KSP) ed è stata testata la loro relazione con l'*arousal* corticale. Gli autori riscontrarono un basso *arousal* nei soggetti con alti livelli di impulsività rispetto a bassi livelli. Nei soggetti molto ansiosi fu riscontrato un teta frontale maggiore nell'emisfero destro, ad indicare un'emotività più forte. Inoltre gli stessi soggetti mostrarono un'attivazione del ritmo beta maggiore di fronte a stimoli negativi, ma in contrasto con le aspettative tale relazione non fu riscontrata nei soggetti con alti livelli di impulsività di fronte a stimoli positivi. In letteratura, sono state formulate due ipotesi per spiegare la relazione tra BIS/BAS e gli indicatori dell'attività corticale. La prima ipotesi di Sutton e Davidson (1997) prevede una maggiore attività corticale nelle aree frontali dell'emisfero sinistro in soggetti con alti punteggi BAS e una maggiore asimmetria frontale destra per emozioni e motivazioni legate all'evitamento (BIS). I risultati di diverse ricerche hanno portato evidenze sperimentali a favore di tale relazione (De Pascalis, Varriale, & D'Antuono, 2010; Pizzagalli, Sherwood, Henriques, & Davidson, 2005; Wacker, Heldmann, & Stemmler, 2003). La seconda ipotesi, invece, postulata da Harmon-Jones and Allen (1997), propone che una maggiore attivazione frontale bilaterale possa essere collegata ad alti punteggi BAS.

Anche la tecnica degli ERPs ha contribuito a meglio comprendere i meccanismi dell'approccio e dell'evitamento postulati dalla RST studiando diverse componenti: la P3 e la N2 (Bartussek *et al.*, 1996, 1993; De Pascalis *et al.*, 2005), la *Feedback Related Negativity* (FRN) (Cohen, Elger, & Ranganath, 2007; De Pascalis *et al.*, 2008) e la *Error-Related Negativity* (ERN) (Amodio *et al.*, 2008; Dikman & Allen, 2000; Gehring *et al.*, 1993; Hajcak, McDonald & Simons, 2003) di cui si tratterà in maniera approfondita nel terzo capitolo. L'utilizzo di questo indicatore del processamento dell'informazione si è dimostrato molto utile per studiare il funzionamento dei sistemi BIS e BAS, sebbene in letteratura siano state poco utilizzate dimensioni di personalità derivate dalla RST, come la scala *BIS/BAS Scale* di Carver & White (1994), in relazione a tali componenti.

La P300, ad esempio, associata a processi di riconoscimento e classificazione dello stimolo, in una ricerca di De Pascalis e collaboratori (2005), è risultata significativamente modulata dalla differenza tra parole emozionalmente positive, negative o neutre. Soggetti Anx+ rispetto a soggetti Anx- hanno mostrato picchi P3 più ampi per le parole negative. I soggetti Imp+ mostrarono invece picchi P3 più piccoli per le parole negative, sebbene non mostrassero modulazioni di questo picco per gli stimoli positivi. I risultati furono interpretati in linea con la *Joint SubSystem Hypothesis* di Corr (2002) che prevede un'inibizione mutuale tra l'attivazione dei sistemi BIS e BAS.

Un promettente indice dell'attività cerebrale che potrebbe aiutare a meglio comprendere i meccanismi di funzionamento dei sistemi BIS e BAS in quanto circuiti sensibili ai feedback negativi e feedback positivi rispettivamente, risulta essere la *Feedback Related Negativity* (FRN). Questa componente negativa dei potenziali viene elicitata da segnali di feedback (in genere segnali di perdita o di vincita) ed è particolarmente legata all'aspettativa soggettiva di premio o di punizione (Cohen *et al.*, 2007; Hajcak *et al.*, 2005a; Yasuda *et al.*, 2004). Tale componente risulta avere una latenza di picco intorno ai 200-300 ms ed una localizzazione fronto-centrale. In un lavoro di Miltner e collaboratori (1997), inoltre, questa componente è risultata elicitata anche da feedback relativi all'inaccuratezza della performance in un compito di stima del tempo. Holroyd e Coles (2002) affermano che la FRN riflette l'attività di un sistema di apprendimento basato sul rinforzo e che serve per regolare i comportamenti successivi. Questo funzionamento è riconducibile a ciò che viene esplicito nella *Reinforcement Learning*

Theory (RLT) che presume il coinvolgimento di sistemi neurobiologici, quali i gangli della base e il sistema dopaminergico, nella predizione del premio e nell'apprendimento basato sul rinforzo (Barto, 1995; Montague, Dayan & Sejnowski, 1996). Più specificamente la FRN sembra riflettere l'impatto di un brusco decremento nei segnali dopaminergici che dai gangli della base si dirigono verso le aree motorie della ACC (Hajcak *et al.*, 2006). Infine la RLT ipotizza che la FRN sia la conseguenza di una modalità di valutazione del *feedback* che si muove su un continuum buono/cattivo. In un recente lavoro di De Pascalis e collaboratori (2010), gli autori hanno riscontrato che l'ampiezza della FRN era maggiore nei segnali di perdita monetaria rispetto a segnali di vincita e che tale componente aveva un'ampiezza maggiore nei soggetti con alti livelli del BIS.

1.4 Il “*sensorimotor gating*”

È generalmente condiviso che un processo di *gating* sensoriale efficiente abbia un'importante funzione adattiva. La capacità di valutare stimoli interni o esterni come irrilevanti diviene cruciale per una persona, quando in maniera appropriata, deve prestare attenzione ed elaborare stimoli rilevanti (Braff *et al.*, 1997; Braff *et al.*, 1978; Perry & Braff, 1994; Venables, 1984). I meccanismi di *gating* prevedono il coinvolgimento di processi attentivi precoci. Spesso tali processi automatici vengono definiti “silenti, poiché avvengono al di fuori della consapevolezza cosciente, e sono riferiti a processi di individuazione, analisi e identificazione degli stimoli (Dawson *et al.*, 1997). Il *gating* sensoriale può essere efficacemente valutato attraverso lo studio di risposte riflesse di orientamento ed evitamento. La componente motoria dei meccanismi di *gating* può essere invece studiata attraverso l'inibizione di una risposta motoria preponderante a seguito di un segnale improvviso di *stop* attraverso l'utilizzo di paradigmi sperimentali quali ad esempio lo *Stop-Signal task* (Aron, 2007; Aron *et al.*, 2007; Aron, Robbins, & Poldrack, 2004).

In un articolo del 1993 Brunia, partendo da un modello di Skinner e Yingling (1977; v. Fig. 2) che assegnava il controllo del *gating* sensoriale alle zone frontali del cervello, ha proposto lo stesso funzionamento anche per il *gating* motorio. Gli stessi meccanismi

previsti da Skinner e Yingling per spiegare le basi psicofisiologiche dell'attenzione selettiva (v. Fig. 2) vengono da lui utilizzate per spiegare l'output di questo circuito.

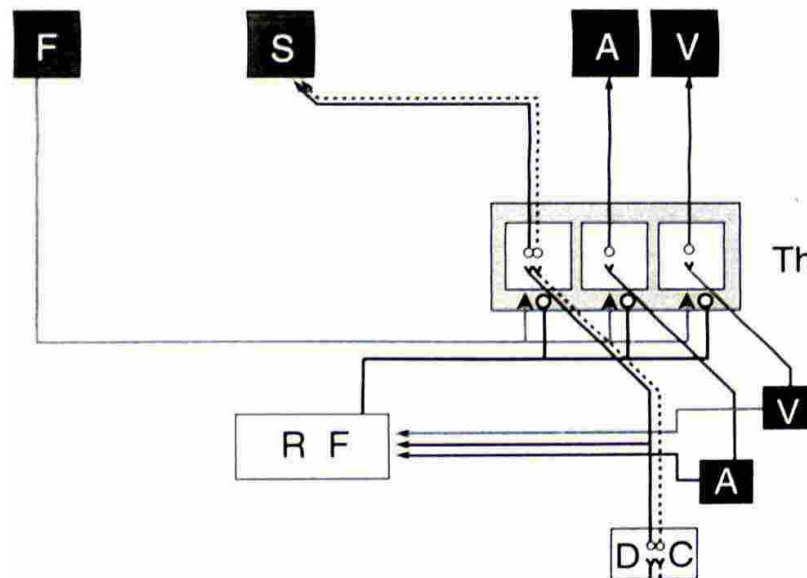


FIG. 2 Modello delle strutture coinvolte nell'attenzione selettiva intermodale (Skinner and Yingling, 1997). Sulla destra i nuclei sensori del talamo (Th) che trasmettono le informazioni somatosensoriali (colonna dorsale DC), uditive (A) e visive (V) alle rispettive aree delle cortecce primarie (S, A e V; in alto). Sovrapposto ai nuclei sensori, vi è il nucleo reticolare (quadrato grigio) che inibisce localmente i nuclei del talamo. Il nucleo reticolare è sotto la diffusa inibizione (°) della formazione reticolare (RF). La corteccia frontale (F) attiva (†) i neuroni inibitori del nucleo reticolare su i nuclei "relay" nelle modalità inattese.

Il talamo e i suoi nuclei sensori, deputati alla trasmissione delle informazioni dalle strutture subcorticali alle cortecce attraverso connessioni fronto-talamiche, assumono un ruolo principale nel modello di Skinner e Yingling (1977). I nuclei "relay" del talamo sono a loro volta sotto l'inibizione locale del nucleo reticolare, che li avvolge, e la cui funzione diviene quindi quella di determinare l'apertura o la chiusura dei *gate* sensoriali verso la corteccia.

Il modello di Skinner e Yingling prevede connessioni facilitatorie dalle cortecce frontali sui neuroni inibitori del nucleo reticolare che possono quindi determinare la chiusura di alcuni *gate* sensoriali, ad esempio quelli non attesi in una determinata modalità di presentazione dello stimolo, e l'apertura del *gate* sensoriale richiesto per quella specifica stimolazione: uditivo, visivo, tattile o somatosensoriale. Questo meccanismo determina un aumento dell'*arousal* corticale a livello locale. Inoltre nel modello è presente una terza struttura, la formazione reticolare, che inibendo in maniera diffusa il nucleo reticolare determina l'apertura di tutti i *gate* sensoriali in maniera aspecifica, con

un conseguente aumento diffuso dell'*arousal* corticale (Skinner and Yinglings, 1977; Brunia, 1993). Passando in rassegna esperimenti sulla accelerazione/decelerazione cardiaca (Jennings & van der Molen, 2002; van der Molen *et al.*, 1991), sulla preparazione motoria studiata attraverso l'esame di risposte motorie riflesse, quali lo *Startle* o il *T-reflex*, o attraverso lo studio dei potenziali evento-correlati in compiti di RT con *warning*, Brunia porta evidenze a favore dell'esistenza di un *gating* motorio governato da meccanismi simili a quello sensoriale, anch'esso sotto il controllo delle cortece frontali (v. Fig. 3). L'apertura o la chiusura di questo *gate* determina quindi il passaggio o meno del comando motorio alle cortece.

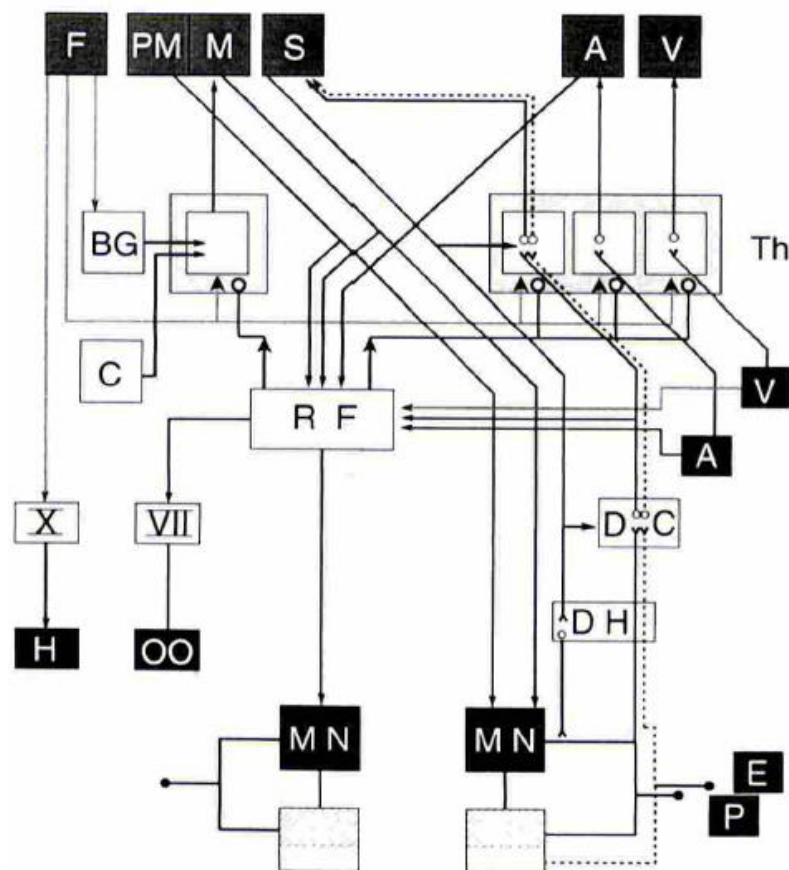
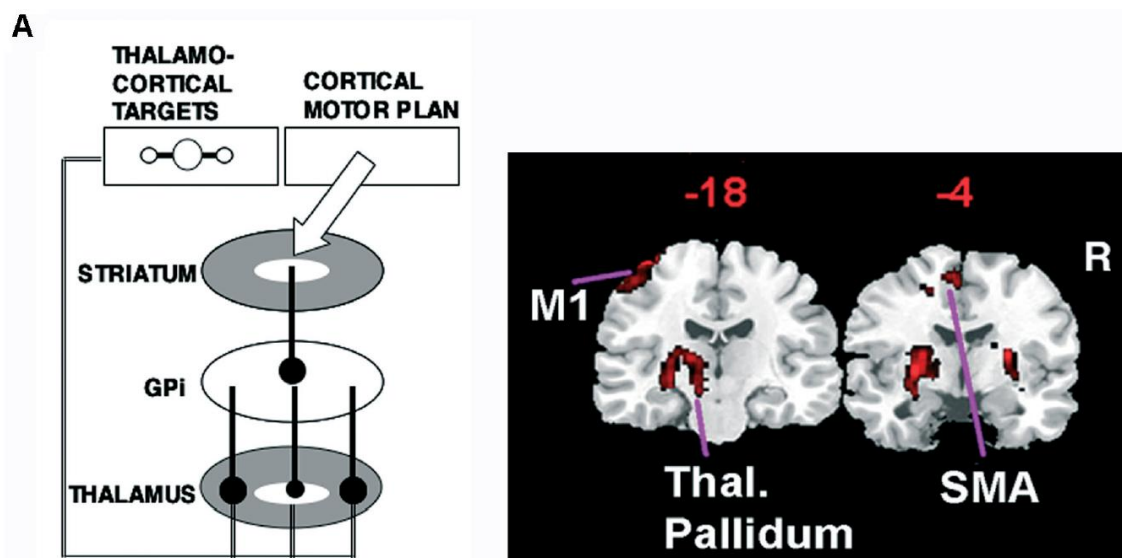


FIG. 3 In alto le cortece: frontale (F), premotoria (PM), motoria (M), somatosensoriale (S), uditiva (A) e visiva (V). Gangli della base (BG). A sinistra i nuclei motori del talamo (Th) e a destra quelli sensoriali, entrambi sovrapposti dal nucleo reticolare (quadrato). Cervelletto (C), formazione reticolare (RF) e i recettori uditivo (A), visivo (V); a sinistra i nuclei vagali (X) e facciali (VII) e a destra la colonna dorsale (DC). Il cuore (H), il muscolo *orbicularis oculi* (OO), i motoneuroni spinali (MN), corno dorsale (DH) e i recettori esterocettivi (E) e propriocettivi (P). Gastrocnemio e la pelle sovrastante sono rappresentati dai rettangoli in basso.

Alla base di questa selezione entrano in gioco i nuclei motori del talamo più anteriori rispetto a quelli sensoriali. Poiché il nucleo reticolare raggiunge anche questi nuclei è possibile ipotizzare quindi un meccanismo di facilitazione/inibizione che ricalca il percorso sensoriale/attentivo. Di questo meccanismo, come è possibile vedere in figura 3, fanno parte i gangli della base e il cervelletto i quali hanno un azione facilitatoria sui nuclei motori del talamo. Come lo stesso Brunia afferma, “l’organizzazione della risposta motoria implica un’orchestrazione di input dai gangli della base e dal cervelletto che avviene sotto il controllo delle corteccia frontale” (1993).

In una recente *review* di Aron (2007) sulle basi neurali dell’inibizione, l’autore porta evidenze a favore dei meccanismi alla base dell’inibizione motoria in un compito di *Stop-Signal* (v. Fig. 4 A). I dati della fMRI indicano un attivazione delle aree coinvolte nel rete fronto-striato-pallido per l’emissione della risposta. Tale meccanismo prevede che le corteccie motorie facilitino l’attività dello striato che va ad inibire il globo pallido parte interna (GPi). Poiché il GPi ha connessioni inibitorie sul talamo, una sua inibizione risulta in una apertura dei *gate* motorii che trasmettono così l’informazione alla corteccia motoria primaria.



Nel caso in cui la risposta già iniziata debba essere prontamente inibita, entra in gioco la corteccia frontale inferiore (IFC) che attraverso un percorso iperdiretto va ad attivare il nucleo subtalamico (v. Fig. 4 B). Tale nucleo ha la funzione di facilitare l’attivazione

del globo pallido aumentando di conseguenza la sua inibizione sul talamo. Tale inibizione porta ad una pronta e rapida chiusura dei *gate* motori bloccando quindi il passaggio del comando motorio alla corteccia motoria primaria.

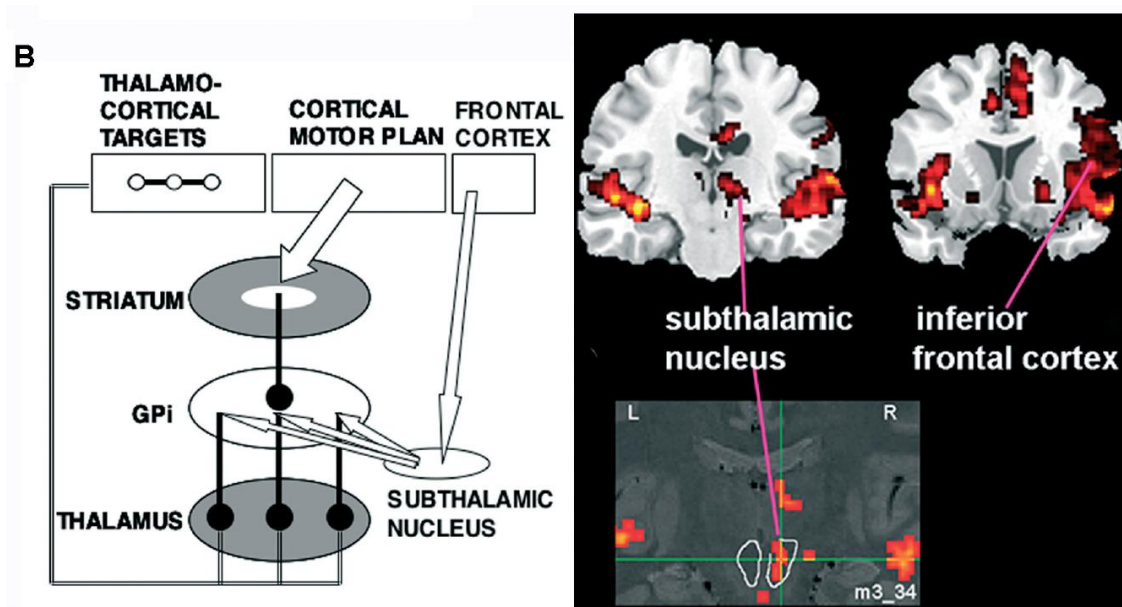


FIG. 4 Correlati neurali dell'emissione e dell'inibizione di una risposta motoria: A L'emissione della risposta attiva la rete fronto-striato-pallido che include l'area motoria supplementare, il putamen, il nucleo pallido, il talamo e la corteccia motoria primaria, corroborando le ipotesi circa la connettività e l'anatomia dei gangli della base. B Inibire con successo una risposta già iniziata attiva la corteccia frontale inferiore (IFC) e un'area che sembra essere il nucleo subtalamico (STN) corroborando l'ipotesi di un probabile percorso "iperdiretto" che collega l'IFC all'STN. GPI=Globo Pallido parte interna (Aron & Poldrack, 2006).

CAPITOLO 2

La risposta di allerta e la sua modulazione

2.1 Il sistema difensivo bidimensionale

A supporto e ampliamento della teoria di Gray e McNaughton (2000) è stato ipotizzato che il sistema difensivo preveda fattori bidimensionali (McNaughton & Corr, 2004) relativamente alla direzione difensiva e alla distanza difensiva.

La prima dimensione (direzione difensiva) può essere considerata categoriale, poiché l'individuo, di fronte ad un'eventuale minaccia, reagisce con un comportamento che si muove lungo il continuum approccio – evitamento. Questi due poli sono governati da sistemi neurali paralleli che controllano rispettivamente l'ansia e la paura.

La seconda dimensione (distanza difensiva) è invece qualitativa e si basa su una gerarchia neurale funzionale che determina il comportamento appropriato in base alla distanza difensiva (distanza percepita dall'individuo come sicura rispetto all'eventuale minaccia). In generale la percezione della distanza difensiva può essere equiparata alla distanza reale dallo stimolo nocivo, ma in situazioni di pericolo, potrebbe essere necessaria una maggiore distanza fisica affinché il soggetto possa sentirsi al sicuro. Nella valutazione del pericolo giocano un ruolo chiave le differenze individuali, infatti una persona particolarmente coraggiosa potrebbe considerare una breve distanza dal pericolo come una distanza difensiva sicura (McNaughton & Corr, 2004). Come tale modello esplica, nella risposta di evitamento, esistono tre tipi di comportamento difensivo: attacco, fuga e immobilizzazione (*Fight, Flight Freeze*; FFFS). Tali comportamenti di fronte ad una situazione pericolosa possono essere modificati in relazione alla distanza difensiva percepita. Una distanza breve può orientare l'individuo verso l'attacco mentre una distanza intermedia può portare alla fuga o all'immobilizzazione. Da un punto di vista psicologico, una distanza breve può generare panico mentre una distanza intermedia può portare a comportamenti fobici. Nell'altro versante il modello prevede una risposta difensiva di approccio, che nella valutazione della distanza può condurre a comportamenti differenti: una distanza breve porta ad una quiescenza difensiva diversa dall'immobilizzazione, una distanza intermedia ad un

valutazione del rischio e una distanza grande all'estinzione del comportamento difensivo (v. Fig. 5A e 5B).

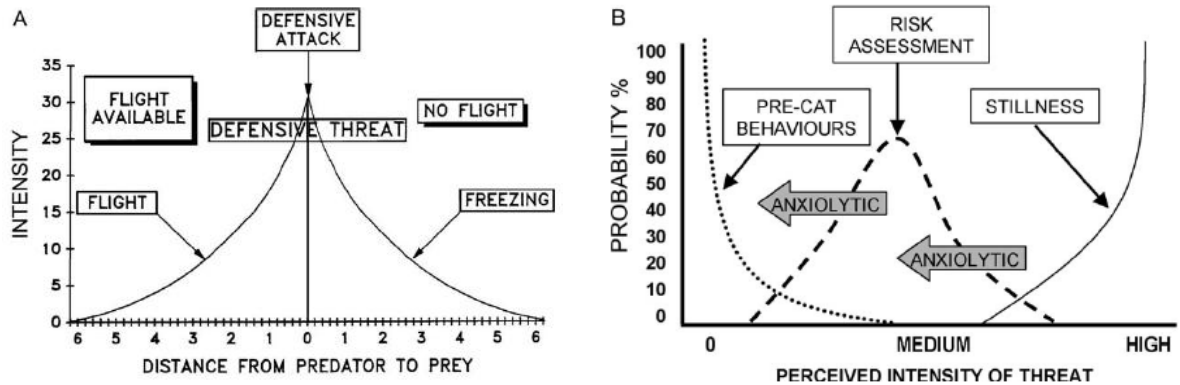


FIG. 5

Una minore distanza difensiva dallo stimolo minaccioso coinvolge strutture neurali subcorticali, mentre una distanza maggiore va ad attivare strutture corticali di ordine superiore (v. Fig. 6). Come è possibile vedere nel modello illustrato nella figura 6, diverse strutture risultano coinvolte nella regolazione del comportamento difensivo, di particolare rilievo risulta però il ruolo chiave dell'amigdala nel controllo delle risposte che implicano le dimensioni di paura ed ansia. Numerosi studi sul condizionamento avversivo, infatti, hanno mostrato evidenze a favore del coinvolgimento dell'amigdala nella generazione di comportamenti emotivi associati a queste dimensioni (M. Davis, 2000; LaBar *et al.*, 1995, 1998; LeDoux, 2000; Morris *et al.*, 1996). In particolare è stato dimostrato che il nucleo laterale dell'amigdala collega stimoli condizionati ed incondizionati al fine di facilitare il recupero mnestico (Amorapanth, LeDoux, & Nader, 2000).

L'amigdala assume quindi un ruolo centrale, come è stato largamente riscontrato, nella risposta di allerta (*startle*). In un lavoro di Angrilli e collaboratori (1996) gli autori riscontrarono una riduzione dell'ampiezza della risposta di *startle* nei soggetti con lesioni dell'amigdala. Le lesioni nei partecipanti coinvolgevano l'intero nucleo centrale, il nucleo laterale e una parte del nucleo basale. I risultati hanno riportato un'ampiezza della risposta notevolmente ridotta nella fase di *baseline* e durante la presentazione di immagini neutre e spiacevoli, nei pazienti rispetto al gruppo di controllo. In un lavoro più recente di Pissioti e collaboratori (2003) gli autori hanno riscontrato un incremento

dell'attivazione del complesso amigdaloideo in relazione al potenziamento dello *startle*. I risultati dalla fMRI portano quindi ulteriori evidenze a favore di una modulazione della reazione di *startle* a carico dell'amigdala.

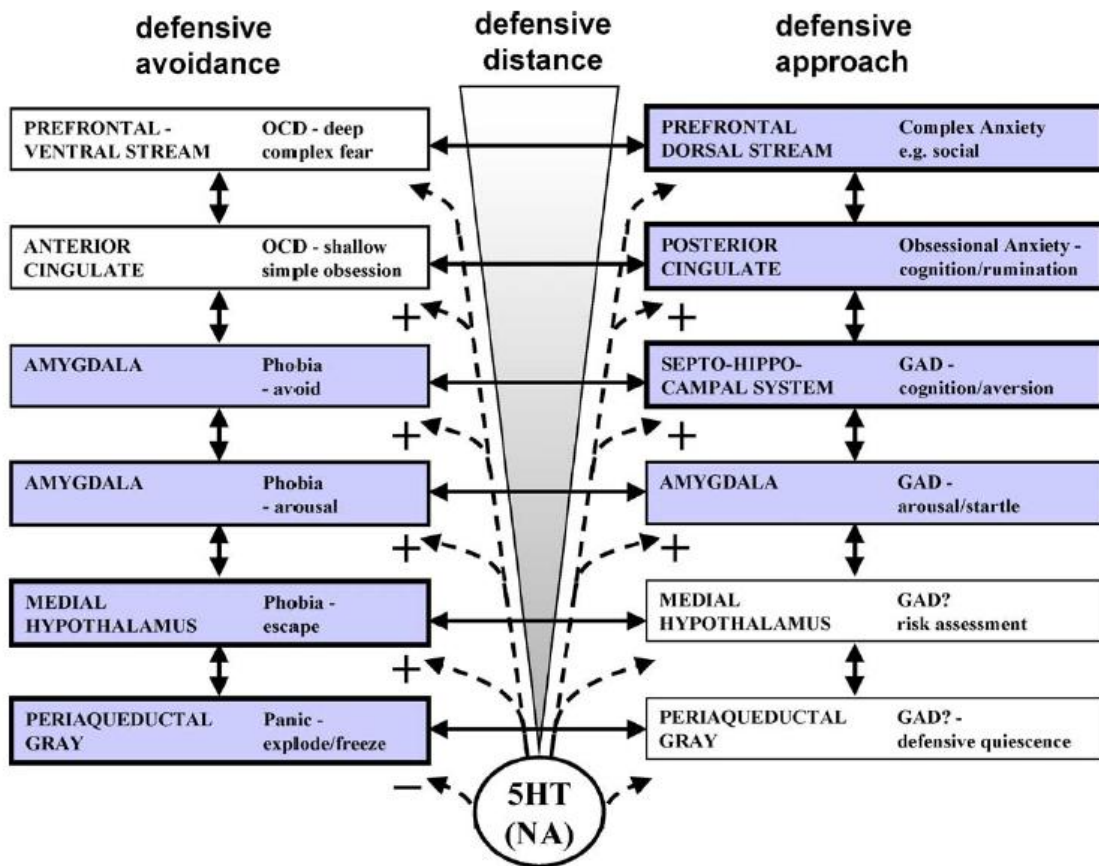


FIG. 6

Il riflesso di allarme o trasalimento (*startle*) viene di solito classificato come un particolare sotto-tipo di risposta difensiva o di evitamento, in direzione opposta alla risposta di orientamento (Turpin, 1986). Una risposta protettiva e primitiva che interessa tutto il corpo, e che consiste in una contrazione dei muscoli flessori in risposta ad uno stimolo improvviso ed intenso. Parte integrante del riflesso è anche una rapida accelerazione cardiaca e una vasocostrizione viscerale (risposta cardiovascolare di allarme). La risposta di *startle* non implica obbligatoriamente una reazione di fuga (allontanamento dallo stimolo), ma comporta un'interruzione dell'azione in corso per preparare una risposta adattiva (Graham, 1979; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990). Con

una latenza media di circa 40 millisecondi dalla presentazione dell'evento che lo determina, il riflesso di sobbalzo risulta più precoce delle prime componenti cognitive del potenziale evocato corticale. Risulta perciò evidente la sua funzione protettiva rispetto ad eventuali minacce e di preparazione per una risposta di attacco/fuga/immobilizzazione (*fight/flight/freeze*). Questa modalità di risposta viene modulata dall'attività del sistema nervoso simpatico che costituisce una parte del sistema nervoso autonomo e che viene attivato in situazioni di emergenza o pericolo. Il sistema nervoso simpatico, attivandosi, porta ad una dilatazione delle vie respiratorie, ad un aumento della pressione arteriosa e delle contrazioni cardiache, ad un incremento della conduttanza cutanea e ad una costrizione dei vasi cutanei e dei visceri.

2.2 Il riflesso di allerta (*Startle*)

Il *gating* sensoriale può essere efficacemente valutato attraverso lo studio di risposte riflesse di orientamento ed evitamento. Gli stimoli in grado di elicitare una risposta di evitamento possono essere presentati attraverso modalità di tipo visivo, acustico o tattile (Braff, Geyer, & Swerdlow, 2001), ma la maggior parte degli studi condotti sull'argomento hanno utilizzato stimolazioni acustiche (ASR, *Acoustic Startle Response*). Affinché uno stimolo acustico possa provocare una risposta di *startle*, esso deve raggiungere un'intensità di almeno 90 dB entro 10 – 12 ms dalla presentazione.

A causa della breve latenza di questo riflesso (ASR), stimata attorno ai 6 – 8 ms (Ison, McAdam & Hammond, 1973), è stato ipotizzato un semplice circuito neuronale composto dal nervo acustico, dai nuclei cocleari ventrali, dai nuclei dorsali del lemnisco laterale, dai nuclei reticolati del ponte caudale, dagli interneuroni spinali e dai neuroni motori spinali (M. Davis *et al.*, 1982). Nonostante siano state effettuate numerose ricerche (Carlson & Willott, 1998; Herbert, Klepper, & Ostwald, 1997; Kandler & Herbert, 1991; Koch, Lingenhöhl, & Pilz, 1992; Lee *et al.*, 1996; Lingenhöhl & Friauf, 1994), non è ancora chiaro il ruolo svolto dalle varie componenti del circuito anche se, attraverso studi sperimentali condotti sui topi, appare centrale l'influenza dei nuclei reticolati del ponte caudale (PnC; per una rassegna v. Yeomans & Frankland, 1995). L'ampiezza e la latenza dell'ASR sono influenzate dall'intensità dello stimolo (Pilz, Caeser, & Ostwald, 1988; Pilz, Schnitzler, & Menne, 1987), dagli intervalli interstimolo

(ISI; Davis, 1970), dal comportamento in corso del soggetto durante la presentazione dello stimolo, da variabili individuali (Grillon, 2002), dall'ambiente (*rumore di fondo*: Hoffman, 1984; *illuminazione*: Walker & Davis, 1997; *pre-stimoli*: Reijmers & Peeters, 1994) e dall'eventuale uso di droghe o assunzione di determinati farmaci da parte del soggetto.

Negli esseri umani uno degli indici più utilizzati per la misurazione dello *startle* è la componente del riflesso di ammiccamento. Nella maggioranza degli studi l'ammiccamento viene indirettamente registrato tramite l'attività miografica (EMG) dell'*orbicularis oculi*, un muscolo che circonda l'occhio e controlla l'ammiccamento (Graham, 1975).

Gli studi sul riflesso di allarme sono di particolare interesse per la ricerca e sono cresciuti in maniera esponenziale negli ultimi 30 anni (Braff *et al.*, 2001; Fillion, Dawson, & Schell, 1998). Principalmente la ragione di questo interesse risiede nel fatto che lo *startle* presenta diverse forme di plasticità, di particolare rilevanza dal punto di vista funzionale, che sono collegate ad aspetti fondamentali nell'elaborazione dell'informazione (Ellwanger, Geyer, & Braff, 2003). Diversi studi hanno dimostrato come l'ASR sia più consistente in soggetti con determinate psicopatologie come i disturbi d'ansia, i disturbi fobici (Grillon *et al.*, 1994, 1996; Hamm *et al.*, 1997; Patrick, Bradley, & Lang, 1993), il disturbo post-traumatico da stress (Morgan, Grillon, Lubin, & Southwick, 1997; Morgan *et al.*, 1996), per il quale il potenziamento dello *startle* risulta essere un criterio fondamentale per poter effettuare diagnosi (DSM IV; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, APA; American Psychiatric Association), e la schizofrenia in condizioni sperimentali che prevedono l'utilizzo del paradigma di *Prepulse Inhibition* (Braff *et al.*, 2001). A causa della sua elasticità in condizioni sperimentali lo *startle* risulta essere di particolare interesse per la ricerca poiché permette di indagare eventuali disfunzioni neurologiche del processamento dell'informazione sensomotiva.

2.2.1 *Le modificazioni della risposta di startle*

La risposta di *startle* come ogni meccanismo riflesso, subisce l'effetto dell'abituazione dovuto ad una ripetuta presentazione dello stimolo, o fenomeni di potenziamento dovuti

a particolari sensibilizzazioni. La sensibilizzazione consiste in un aumento della risposta conseguente alla ripetuta presentazione di uno stimolo intenso. Si tratta di una forma elementare di apprendimento non associativo che viene solitamente osservata quando la normale risposta ad uno stimolo risulta esasperata dalla precedente esposizione ad un altro stimolo nocicettivo, o anche quando le risposte compaiono con stimoli neutri in seguito all'esposizione a gravi stimoli avversivi. I principali studi condotti sulla sensibilizzazione della risposta di *startle* si sono basati sul fenomeno della disabituazione. Tale fenomeno consiste nella presentazione di uno stimolo nuovo che interrompa un ciclo di somministrazione di stimoli ormai conosciuti e attesi.

Davis (1989), tramite studi sperimentali condotti sui topi, ha evidenziato come la disabituazione contribuisca all'innalzamento della risposta di *startle* in presenza di stimoli minacciosi. Dai suoi lavori è emerso che l'ampiezza della risposta di *startle* durante la sensibilizzazione risulta maggiore rispetto all'ampiezza di tale riflesso registrata prima della seduta di abituazione.

Il *fear-potentiated startle paradigm* è stato introdotto da Brown, Kalish e Farber nel 1951 ed in seguito approfondito da Davis negli anni '90. All'interno di questo paradigma, gli animali venivano addestrati ad associare ad uno stimolo neutro (ad esempio un suono o una luce) uno stimolo minaccioso (come una scossa elettrica). Dopo varie presentazioni della coppia di stimoli si è evidenziato come lo stimolo condizionato induca uno stato di paura espresso da un potenziamento della risposta di *startle* e da reazioni neurovegetative. Questo potenziamento indotto dalla paura può essere decrementato, in condizioni sperimentali, tramite l'inibizione condizionata e l'inibizione latente. Questi fenomeni di soppressione della paura, studiati sui topi, possono essere di utile ausilio nell'ambito della ricerca sullo studio dei meccanismi che controllano la paura nell'uomo e possono aiutare i ricercatori a sviluppare strategie per sopprimere la paura patologica.

L'inibizione latente consiste nella presentazione dello stimolo condizionato (CS) non rinforzato prima della seduta di condizionamento. Recentemente è stata dimostrata l'inibizione latente dell'ASR sui topi: i topi che venivano esposti alla luce (CS) prima della seduta di condizionamento presentavano un ritardo nell'associazione dello stimolo condizionato con quello incondizionato (scossa elettrica) (Schauz & Koch, 1998; 1999).

L'inibizione condizionata consiste nella presentazione di uno stimolo associato all'assenza dello stimolo minaccioso (scossa elettrica) durante una seduta di *fear-conditioning*. Falls and Davis (1997) hanno condotto un esperimento sui topi presentando uno stimolo avversivo associato alla luce, ed uno stimolo non avversivo associato al rumore e alla luce. Dai loro risultati è emerso che i topi ai quali era stata presentata la luce associata allo stimolo avversivo mostravano un ASR potenziato mentre i topi ai quali erano stati presentati il rumore e la luce in assenza di stimolo avversivo non mostravano un potenziamento della risposta di startle.

L'abituazione comporta una riduzione dell'ASR a seguito della ripetuta presentazione dello stimolo. Questa riduzione non è dovuta né all'affaticamento muscolare, né all'indebolimento dei recettori sensori (Christoffersen, 1997; M. Davis & Files, 1984). L'abituazione è una forma di apprendimento non associativo per cui il decremento della risposta dipende esclusivamente dallo stimolo incondizionato. Il meccanismo sotteso al processo di abituazione comporta un'inibizione progressiva della risposta in relazione ad una perdita di attenzione e reattività nei confronti dello stimolo ripetuto.

2.2.2 *La modulazione del riflesso di allerta: il paradigma della Prepulse Inhibition (PPI)*

La modulazione del riflesso di allarme è spesso studiata tramite il paradigma di *Prepulse Inhibition* (PPI) del riflesso di *startle*. Esso rappresenta la normale soppressione del riflesso di trasalimento, che avviene, quando ad un intenso stimolo provocatore (*pulse*), viene fatto precedere un pre-stimolo (*pre-pulse*), generalmente troppo debole per provocare una risposta di *startle*. Al fine di inibire la risposta di *startle*, lo stimolo *pre-pulse* deve precedere lo stimolo *pulse* entro intervalli di tempo compresi tra i 30ms e i 500ms (Blumenthal, 1999; Graham, 1975; Ison & Hoffman, 1983).

Il paradigma della *Prepulse Inhibition* è una tra le più semplici misure operative di inibizione senso-motoria (*sensorimotor gating*). Tale forma di inibizione rappresenterebbe il meccanismo attraverso il quale, stimoli in eccesso o insignificanti, vengono valutati o “estromessi” dalla coscienza, affinché il soggetto possa focalizzare l'attenzione sugli aspetti salienti di cui è caricato lo stimolo (Braff & Geyer, 1990).

In un recente studio sperimentale (Cadenhead *et al.*, 1999), è stato dimostrato che la PPI è un indice stabile dal punto di vista neurobiologico. In particolare, osservazioni ripetute ad intervalli di tempo regolari in un gruppo di uomini adulti, hanno mostrato un indice di correlazione di 0.94. È stato evidenziato che gli individui di sesso maschile sono caratterizzati da livelli maggiori di *prepulse inhibition* rispetto alle donne, e che la PPI presenta variazioni sistematiche durante il ciclo mestruale (Swerdlow, Hartman, & Auerbach, 1997). L'intervallo tra *prepulse* e *pulse* maggiormente utilizzato negli esperimenti con l'essere umano è di 30-240 ms. La massima inibizione viene raggiunta attorno ai 120 ms di intervallo. Il periodo di ridotta responsività in seguito allo stimolo di *prepulse* è considerato come un meccanismo protettivo rispetto all'elaborazione dell'informazione contenuta nel pre-stimolo che può così essere adeguatamente processata senza subire l'interferenza dello stimolo successivo.

Come già detto in precedenza, l'intervallo di tempo che intercorre tra il *prepulse* e il *pulse* è di notevole importanza per la determinazione dell'inibizione dello startle. Sotto specifiche condizioni sperimentali, un intervallo di 60 – 120 ms (ISI) sembra elicitarne una maggiore PPI (Braff *et al.*, 1978; Ison & Pinckney, 1983). Per diminuire la latenza dello startle, sembra essere necessario invece un ISI di circa 30 ms (Braff, Grillon, & Geyer, 1992; Braff *et al.*, 1978; Graham, 1975). Un disegno di ricerca che voglia studiare gli effetti del pre-stimolo sia sull'inibizione che sulla latenza dello startle utilizzerà preferibilmente una PPI a 30 ms, 60 ms, e 120 ms con un'aspettativa di diminuzione della latenza a 30 ms e di massima inibizione a 120 ms.

Un altro fattore in grado di modulare la PPI è l'attenzione. È stato evidenziato come, sotto specifiche condizioni sperimentali, la PPI subisca un incremento se i soggetti concentrano la loro attenzione sul *prepulse* (Dawson *et al.*, 1993; Filion *et al.*, 1993; McDowd *et al.*, 1993).

Sono stati evidenziati dei deficit nella PPI di soggetti con determinati disordini neuropsichiatrici che presentano un deficit nel processo di *gating* sensomotorio.

I pazienti schizofrenici mostrano una capacità di attenzione sostenuta danneggiata e un'incapacità di filtrare le informazioni irrilevanti (Callaway & Naghdi, 1982; McGhie & Chapman, 1961). Tali soggetti affetti da schizofrenia riportano una PPI deficitaria a prescindere dal tipo di stimolo utilizzato come *prepulse* (Braff *et al.*, 1992, 2001; Braff *et al.*, 1978; Grillon, 2002; Kumari *et al.*, 2000; Kumari, Soni, & Sharma, 1999). È stata

falsificata l'ipotesi secondo la quale i medicinali antipsicotici potessero danneggiare la PPI (Geyer *et al.*, 2001).

Diversi studi hanno analizzato il rapporto esistente tra l'inibizione prodotta dalla PPI e l'assunzione, da parte dei soggetti sperimentali, di sostanze quali la nicotina e la caffeina.

Kumari e colleghi (1996) hanno condotto uno studio sperimentale che prevedeva la misurazione della PPI in un campione di fumatori abituali di sesso maschile. Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo sperimentale di soggetti era stato sottoposto a deprivazione da nicotina per una notte. Al termine della sessione sperimentale gli individui non sottoposti a deprivazione mostravano un incremento della PPI rispetto al gruppo sperimentale. Questo risultato, secondo gli autori, ha evidenziato che gli effetti del fumo sulla PPI non possono essere associati ad un deficit indotto dall'astinenza, ma rappresentano un effetto farmacologico diretto della nicotina stessa. Sulla base degli studi condotti da Kumari e colleghi (1996), Della Casa e colleghi (1998) hanno confrontato tre gruppi di soggetti di entrambi i sessi: uno di non fumatori, uno di fumatori abituali privati della nicotina, e uno di fumatori abituali ai quali è stata data la possibilità di fumare durante la sessione sperimentale a seguito di un periodo di deprivazione. Questo studio ha mostrato come la nicotina, se assunta nel corso della sessione sperimentale, comporti un incremento della risposta di PPI ma non dell'ampiezza della risposta di *startle*. È stata inoltre rilevata una sostanziale differenza di genere: gli uomini fumatori hanno una PPI maggiore rispetto ai non fumatori. Nelle donne è stato osservato che nel gruppo deprivato dalla nicotina la PPI risulti diminuita rispetto agli altri due gruppi, mentre nel gruppo delle fumatrici abituali non deprivate la PPI risulti allo stesso livello delle non fumatrici.

La caffeina è una delle sostanze psicoattive più utilizzate dall'uomo. Gli effetti della caffeina sono stati studiati sia sui topi che sull'essere umano. Sui topi, l'assunzione di questa sostanza (10mg/kg) non risulta avere effetti significativi sulla PPI ma influenza il decremento dell'ampiezza della risposta di *startle* (Bakshi *et al.*, 1995). Nell'essere umano l'assunzione di caffeina è stata associata ad un ritardo nel meccanismo di abituaione del riflesso di *startle*, mentre non sembra avere significativi effetti sull'ampiezza iniziale dello stesso (Schicitano & Blumenthal, 1998). Flaten e Elden (1999) per primi hanno descritto l'effetto della caffeina in soggetti con elevata

dipendenza da questa sostanza (3.1 tazza al giorno). Swerdlow (2000), sull'impronta degli studi sopra citati, ha valutato il riflesso di startle in soggetti adulti tre ore dopo un'assunzione orale di caffeina.

I risultati di entrambi gli studi, sono a conferma di come la caffeina aumenti lo stato di allerta causando una diminuzione del meccanismo di abituazione al riflesso, mentre non sembra avere effetti significativi sulla PPI. L'analisi della letteratura indica che i processi di *Prepulse Inhibition* sono in parte modulati dalla neurotrasmissione della dopamina (Johansson *et al.*, 1995; Mansbach, Geyer, & Braff, 1988; Zhang *et al.*, 2000). Le ricerche sperimentali volte a verificare le correlazioni tra il livello di dopamina e la PPI sono state stimolate dalle osservazioni di deficit funzionali PPI in pazienti schizofrenici (v. ad es. Grillon *et al.*, 1992).

2.2.3 Neuroanatomia funzionale nella modulazione della risposta di startle

L'assunzione che la PPI rifletta un sistema di *gating* senso-motorio, implica la considerazione di un meccanismo neurale estrinseco, oltre la semplice risposta motoria riflessa. Come affermato da Perlstein e colleghi (2001), nella misura in cui un meccanismo di *gating* sensoriale risponde a stimoli percettivi, esso non può essere limitato solo agli effetti della risposta di allerta, ma deve produrre anche cambiamenti nelle componenti esogene sensoriali dei potenziali evento-correlati registrati sullo scalpo (ERPs).

Diversi studi, analizzando la PPI in concomitanza a registrazioni EEG (Ford *et al.*, 1999; Kedzior, Koch, & Basar-Eroglu, 2006; 2007; Nagamoto *et al.*, 1996; Schall *et al.*, 1996), hanno rilevato che le componenti uditive dei potenziali evocati (es. P50, N100, P200) mostrano una modulazione di PPI rispetto alle manipolazioni dell'ISI. In particolare alcuni lavori hanno riportato valide correlazioni tra la misura elettromiografica della risposta di *startle* e la riduzione della componente N100 dei potenziali evocati uditivi (Abduljawad *et al.*, 1999; 2001; Perlstein, Simons, & Graham, 2001; Schall *et al.*, 1996).

Studi di neuroanatomia funzionale sugli esseri umani hanno mostrato che la PPI è caratterizzata da un incremento dell'attivazione nei lobi frontali, che prosegue per il

corpo striato, l'ippocampo, il talamo, ed i lobi parietali inferiori (Hazlett *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2005).

In alcuni studi sugli animali, le somministrazioni di agenti che facilitano la neurotrasmissione della dopamina, hanno provocato disfunzioni nel meccanismo di PPI (Geyer *et al.*, 2001; Mansbach *et al.*, 1988; Swerdlow *et al.*, 2002; Swerdlow *et al.*, 2003; Swerdlow, Geyer, & Braff, 2001), laddove i risultati di analoghi studi condotti sugli esseri umani hanno invece mostrato evidenze discordanti.

Secondo Bitsios e colleghi (2005) tale divergenza è dovuta alle differenze individuali basali di PPI. Infatti, soggetti con alti livelli di PPI sembrano maggiormente sensibili agli effetti degli agonisti della dopamina, come le anfetamine, nella riduzione di PPI (Swerdlow *et al.* 2003).

Numerosi studi hanno evidenziato che i pazienti schizofrenici mostrano processi disfunzionali di PPI in confronto a gruppi di controllo (Adler *et al.*, 1982; Braff *et al.*, 1992; Judd *et al.*, 1992; McDowd *et al.*, 1993; Nagamoto *et al.*, 1991; Schall *et al.*, 1996), essendo caratterizzati da una riduzione di PPI della risposta di *startle*. In letteratura, questa disfunzione è stata attribuita ad un'iper-attività dopaminergica, coerentemente alle vaste evidenze sperimentali del coinvolgimento dei meccanismi dopaminergici nella regolazione di PPI nella risposta di *startle* (v. ad es. Swerdlow *et al.*, 1992).

Il ruolo della dopamina potrebbe essere quello di regolare i livelli basali nel processo di *gating* sensomotorio legati all'inibizione o estromissione degli stimoli irrilevanti. In questo senso un incremento dell'attività dopaminergica causerebbe un riduzione del processo inibitorio di *gating* (Zhang *et al.*, 2000).

Una caratteristica importante della PPI è che essa mostra rilevanti variabilità interindividuali (Hamm, Weike, & Schupp, 2001). Il significato di questa variabilità è stato studiato in correlazione con dimensioni di personalità come l'ansia e l'estroversione sociale (Blumenthal, Chapman, & Muse, 1995), la tendenza alla psicosi (Cadenhead *et al.*, 2000), la disposizione verso le novità (Hutchison, Wood, & Swift, 1999), e la schizotipia (Abel *et al.*, 2004).

CAPITOLO 3

L'output dei processi di *gating* motorio: L'inibizione della risposta

3.1 L'inibizione della risposta motoria

La preparazione motoria come l'attenzione è caratterizzata da un processo selettivo. Seguendo il modello di Skinner e Yingling (1977) possiamo ulteriormente restringere il campo postulando che la selezione implica la scelta della modalità nella quale una risposta deve essere avvenire. Ad esempio prepararsi per flettere l'indice destro comporta l'inibizione delle altre dita e di conseguenza la selezione implica un'eccitazione all'interno di un contesto inibitorio. Deficit nell'inibizione della risposta sono stati individuati in diverse condizioni neuropsichiatriche associate all'impulsività come la sindrome da deficit attentivi, la tricotillomania, i disordini ossessivo-compulsivi e l'abuso cronico di sostanze (Chamberlain & Sahakian, 2007). Come riportato da Knyazev e colleghi (2008), deficit inibitori sono stati inoltre riscontrati in individui con sindrome di Huntington (Farrow *et al.*, 2007), con sintomi depressivi (Whitmer & Banich, 2007), in persone affette da Alzheimer e deficit cognitivi (Treitz, Heyder, & Daum, 2007), pazienti bipolari (Torres, Boudreau, & Yatham, 2007) e in generale in soggetti con gravi lesioni corticali (Mathias & Wheaton, 2007).

L'abilità di inibire risposte non appropriate risulta quindi essere una delle più importanti funzioni esecutive, direttamente legata all'autoregolazione dei comportamenti *goal-directed* (Barkley, 2001; Patterson & Newman, 1993). Tali funzioni esecutive vengono principalmente mediate dalle corteccie frontali ed in particolare dalla corteccia prefrontale (PFC) e dalle sue reti fronto-basali. I substrati neurali della soppressione della risposta motoria sono stati studiati in primo luogo nei primati con ablazioni corticali, ed in seguito anche in studi su esseri umani che hanno assegnato alle aree corticali anteriori orbitali e mediali, un ruolo chiave nell'inibizione della risposta motoria (de Zubicaray *et al.*, 2000).

Secondo Gray sindromi di iperattività, quali l'ADHD, possono essere ricondotte ad una iperattività del sistema BAS ed ipoattività del BIS nell'individuo. In linea con tale ipotesi alcuni lavori hanno evidenziato il ruolo chiave di un'ipoattività del BIS nei deficit riscontrati nell'inibizione della risposta (Avila, Moltó, & Segarra, 1995; Avila,

1994; Corr, Pickering, & Gray, 1995; Newman, Wallace, Schmitt, & Arnett, 1997). Per misurare l'inibizione sono stati sviluppati diversi compiti a seconda dell'ipotesi di partenza. Per sostenere la posizione di una determinazione gerarchica del processo inibitorio, sono state effettuate due tipi di misurazioni: o in termini di inibizioni fallite (e.g. *Go-NoGo tasks*) o in termini di interferenza/competizione (e.g. *Donders C task* o *Wisconsin Card Sorting Task*). Queste procedure condividono la richiesta di soppressione della risposta prominente, ma il processo inibitorio in questo tipo di compiti sperimentali può essere solo inferito, o dalla presenza di una risposta quando in realtà questa sarebbe dovuta essere inibita (*Go/NoGo tasks*) oppure dall'assenza di risposta quando invece essa era richiesta (*Donders C Task*) o infine dal rallentamento della risposta corretta (*Wisconsin Card Sorting Task*). Un'eccezione è rappresentata dallo *Stop-Signal task*. L'utilizzo di questo compito, sviluppato per la prima volta da Vince nel 1948, permette di ottenere un indice del tempo di reazione necessario all'individuo per inibire con successo una risposta motoria già programmata ed in fase di esecuzione, denominato *Stop Signal Reaction Time* (SSRT).

3.1.1 *Stop-Signal Task*

In letteratura il compito di *Stop-Signal* risulta essere uno dei migliori e più utilizzati compiti per studiare l'inibizione di una risposta motoria. Lo *Stop-Signal task* nasce per studiare il controllo del pensiero e dell'azione mettendo alla prova l'abilità dei soggetti nel trattenere un movimento pianificato in risposta ad un segnale di *stop* (Logan, 1994; Logan & Cowan, 1984). I soggetti vengono istruiti a rispondere il più velocemente possibile ad un segnale di *go* (*go-signal trial*). In una percentuale minore di *trial* viene presentato un segnale di *stop* (*stop-signal trial*) a seguito del quale il soggetto deve inibire la risposta precedentemente pianificata. L'abilità del soggetto di inibire la risposta è probabilistica e dipende dall'intervallo tra *go-signal* e *stop-signal* a cui ci si riferisce con il nome di *Stop Signal Delay* (SSD). In genere all'aumentare dell'SSD diminuisce la probabilità che il soggetto sia in grado di inibire la risposta motoria. I *trial* in cui la risposta è stata correttamente inibita vengono definiti *signal inhibit*, mentre invece vengono denominati *signal respond* i *trial* in cui il soggetto non è stato in grado di inibire la risposta. Sebbene ci siano state, in ambito sperimentale, numerose

manipolazioni di questo compito, i risultati riportano dati molto simili tra loro. Sono stati utilizzati *stop signal* di tipo visivo (v. ad es. Lappin & Eriksen, 1966), uditivo (v. ad es. (Logan, Cowan, & Davis, 1984; Logan, 1981; Osman, Kornblum, & Meyer, 1990, 1986) o tattile (v. ad es. Akerfelt, Colonius, & Diederich, 2006). Nei compiti con *stop signal* di tipo visivo quest'ultimo è stato presentato sia centralmente che perifericamente (v. ad es. Asrress & Carpenter, 2001; Cabel *et al.*, 2000). Il tipo di risposte richieste ai soggetti ha incluso pressione di tasti (v. ad es. Logan *et al.*, 1984; Osman *et al.*, 1986, 1990), dattilografia (Logan, 1982), risposte verbali (Ladefoged, Silverstein, & Papcun, 1973), movimenti del braccio (McGarry, Chua, & Franks, 2003) o degli occhi (Hanes & Carpenter, 1999; Logan & Irwin, 2000). Le performance in questo tipo di compito sono state testate anche in scimmie macaco (v. ad es. Hanes & Schall, 1996; Kornyllo *et al.*, 2003) e in topi (v. ad es. Eagle & Robbins, 2003; Feola, de Wit, & Richards, 2000). In questo compito può variare anche il tipo di risposta richiesta al soggetto nel caso sia presentato un segnale di *Stop*. Nel lavoro di De Jong e colleghi (1990) ad esempio, gli autori hanno testato tre variazioni dello *Stop-Signal task*: *All Stop*, *Stop Change* e *Selective Stop*. Nella condizione di *All Stop* ai soggetti era richiesto di inibire la risposta a seguito di tutti gli *stop signals*. Nella condizione di *Stop Change* ai soggetti era invece richiesto non solo di inibire la risposta in esecuzione ma anche di cambiarla effettuando una risposta di altro tipo in sostituzione della precedente. Infine nella condizione di *Selective Stop* ai soggetti veniva richiesto di inibire la risposta motoria solo ad alcuni *stop signals* e ad altri no.

3.1.2 Il modello della "Horse-race"

Uno dei modelli che ha meglio teorizzato il funzionamento concomitante dei meccanismi esecutivi e inibitori in un compito di *Stop-Signal* è l'*Horse-Race Model* (Logan, 1994; Logan & Cowan, 1984). Il modello ipotizza che i processi di *Go* (esecutivi) e *Stop* (inibitori) siano completamente indipendenti. Questo implica che il successo nell'inibire la risposta dipende da una "gara" tra i processi di esecuzione della risposta e quelli di inibizione. Il processo (esecuzione o inibizione) che finisce prima determina la *performance*. Il processo inibitorio, elicitato da uno *stop signal*, crea quindi una discontinuità o un cambiamento nel corso dell'azione in atto. Sin dalla sua

esplicitazione matematica, circa venti anni fa, questo modello è stato sottoposto ad un notevole numero di sperimentazioni e attualmente non è stata proposta nessuna teoria alternativa. Secondo questo modello il comportamento è determinato dai *reaction times* dei processi *go* e dei processi *stop* in un dato *trial*. La risposta al compito primario ha luogo se $RT_{go} < RT_{stop} + SSD$ mentre viene inibita se $RT_{go} > RT_{stop} + SSD$. Essendo quindi i *reaction times* variabili casuali l'inibizione è stocastica (Logan and Cowan, 1984), e genera una funzione di inibizione (vedi Fig. 7).

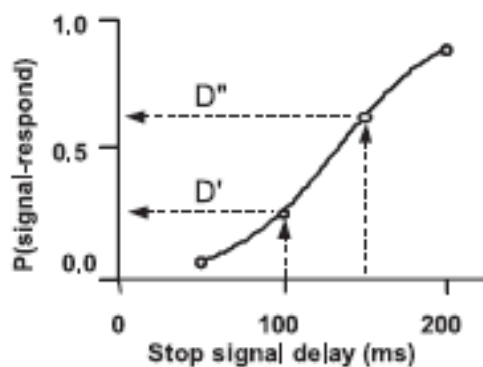


FIG. 7 Inhibition Function - Probabilità di rispondere $P(\text{signal-respond})$ al compito primario (*go-signal*) in funzione dello *stop signal delay* (SSD) (Boucher *et al.*, 2007)

L'utilizzo dell'*Horse-Race model* ha costituito un importante metodo per stimare il tempo necessario ad inibire una risposta a cui ci si riferisce con il nome di *Stop Signal Reaction Times* (SSRT; Logan and Cowan, 1984). La possibilità di stimare gli SSRT è di vitale importanza essendo la risposta inibitoria una reazione interna e quindi non direttamente osservabile.

Sebbene dall' *Horse-Race model* sia possibile estrarre diversi metodi per stimare l'SSRT quello più semplice, proposto da Logan e Cowan, assume che l'SSRT sia costante (vedi Fig. 8). La variabile indipendente all'interno di questo modello diviene quindi lo *stop signal delay*. La variazione di questo parametro, all'interno della distribuzione dei *reaction times* al compito primario *Go*, permette di influenzare il risultato della "gara" tra i due processi coinvolti.

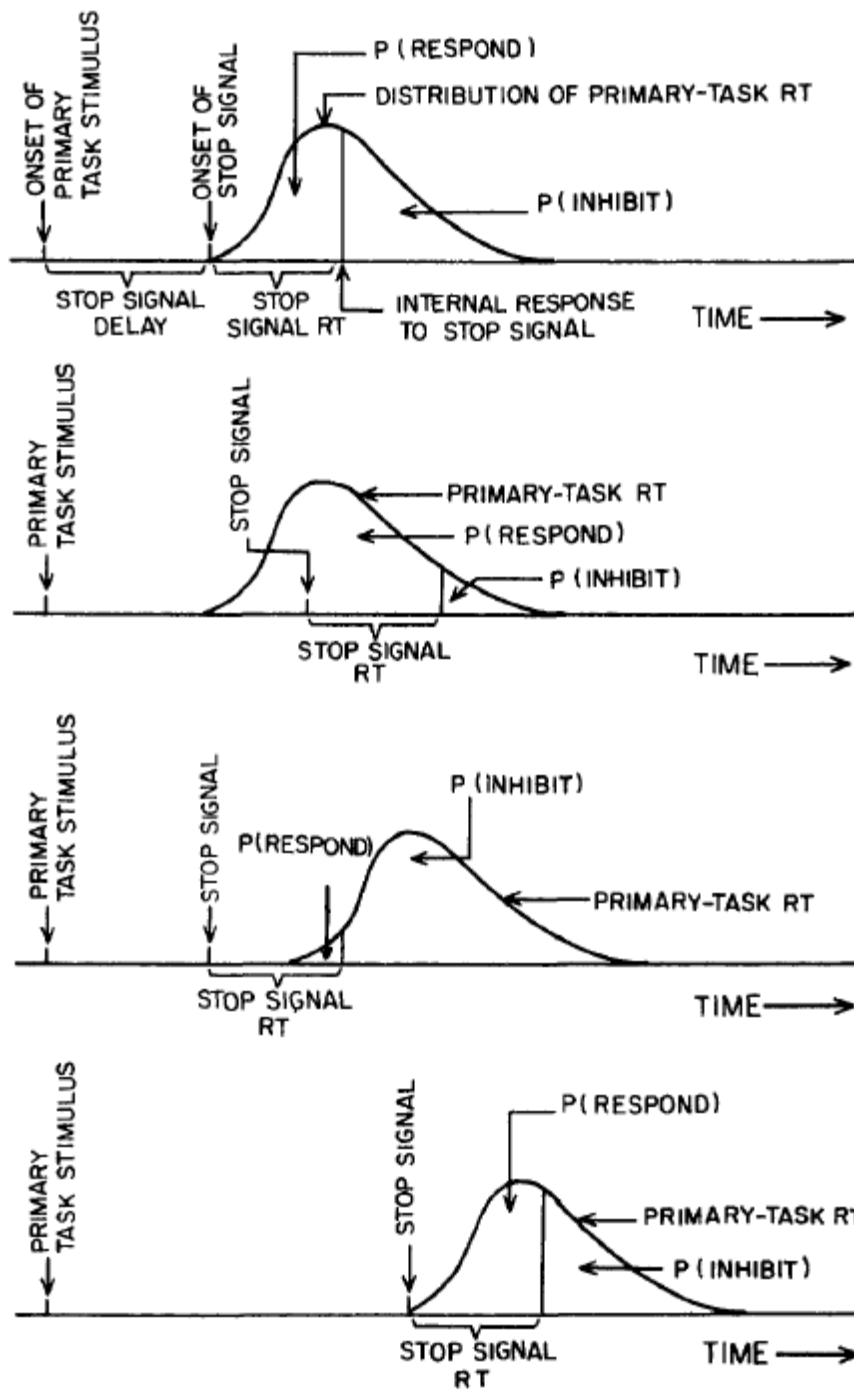


FIG. 8 Rappresentazione grafica delle assunzioni e predizioni dell' *Horse-Race Model*. La probabilità di inibire uno stimolo – P (INHIBIT) e la probabilità di rispondere dato uno *stop signal* – P (RESPOND) dipende dalla distribuzione dei tempi di reazione al compito primario *Go*, dall'SSRT e dall'SSD (Logan and Cowan, 1984).

Come si evince dalla funzione di inibizione, all'aumentare del *delay* di presentazione del segnale di *stop* aumenta la probabilità di rispondere al compito primario *Go* e

diminuisce la probabilità di inibire la risposta. Logan e Cowan (Logan & Cowan, 1984; Logan, 1994) riportano nel loro lavoro differenti metodi per variare lo *stop signal delay*: arbitrariamente, sottraendolo dalla media degli RT_{go} , trasformando i tempi finali relativi in punteggi z , in base alla distribuzione degli RT_{go} (v. ad es. Kramer, Tham, & Yeh, 1991) o utilizzando un *tracking algorithm* che monitori dinamicamente la *performance* (Osman *et al.*, 1986). L'analisi dei *trial signal inhibit* in relazione al *delay* di presentazione del segnale di *stop* permette di stimare l'SSRT medio della *performance* al compito. Le misurazioni dell'SSRT sono state utilizzate per valutare i processi inibitori in relazione a differenze individuali (v. ad es. Logan, Schachar, & Tannock, 1997; Miyake *et al.*, 2000), differenze di età (v. ad es. Kramer *et al.*, 1994) o in caso di deficit nel controllo cognitivo dovuti a danni cerebrali (v. ad es. Dimitrov *et al.*, 2003)

3.2 La RST e lo *Stop-Signal* negli studi comportamentali

Molti lavori sperimentali nell'ambito dello studio dei processi inibitori della risposta si pongono in un contesto di studio prettamente comportamentale sebbene nell'ultimo decennio sempre maggiori consensi abbia ricevuto la cosiddetta elettrofisiologia dello *stopping* che ha contribuito a meglio comprendere e ad approfondire le dinamiche delle funzioni esecutive e del controllo inibitorio.

La disinibizione o mancanza di inibizione è divenuta un concetto chiave nelle ricerche di personalità e di psicopatologia. Alcune dimensioni di personalità come l'impulsività e l'estroversione, e alcune psicopatologie quali la psicopatia e i disordini da iperattività sono stati associati a deficit nell'inibizione (Gorenstein & Newman, 1980). Nel 1997 Logan, Schachar e Tannock, mediante l'utilizzo del compito di *Stop-Signal*, misurarono le differenze, tra soggetti classificati come alti e bassi impulsivi, negli SSRT (*Stop Signal Reaction Times*). Venne somministrata ai soggetti la scala di estroversione del questionario EPI di Eysenck (22 items). Gli autori riscontrarono un aumento significativo dell'SSRT al crescere dei punteggi ottenuti nel test di personalità dimostrando la scarsa abilità delle persone con alti punteggi di estroversione/impulsività ad inibire una risposta prepotente ad un compito primario (v. Tab. 1), sebbene sia

criticabile l'utilizzo della scala di estroversione che non permette una buona individuazione del costrutto di impulsività.

Table 1. Measures of performance on the go and stop tasks and estimates of stop-signal reaction time as a function of impulsivity score

Measure	Impulsivity score								
	1 (n = 9)	2 (n = 15)	3 (n = 17)	4 (n = 27)	5 (n = 28)	6 (n = 26)	7 (n = 11)	8 (n = 1)	9 (n = 2)
Go task									
Mean RT	468	625	594	550	552	543	570	410	507
SD of RT	101	145	125	128	128	133	146	99	151
P(C)	.96	.93	.92	.94	.97	.96	.86	.92	.95
Stop-signal delay									
Mean	248	445	395	324	337	321	281	145	146
SD	63	80	72	70	68	69	68	61	69
P(RIS)	.507	.476	.490	.515	.506	.496	.559	.555	.527
Stop-signal RT	220	180	199	226	215	222	289	265	361

Note. Standard deviations are within-subjects (i.e., deviations from each subject's mean). RT = reaction time; P(C) = proportion of correct responses; P(RIS) = probability of responding given a stop signal.

TABELLA 1 Logan, Schachar & Tannock, 1997

Nella ricerca di Avila e Parcet del 2001, gli autori hanno studiato la relazione tra i processi di inibizione della risposta, i sistemi comportamentali di Gray e le dimensioni di personalità di Eysenck mediante l'utilizzo di un compito di *Stop-Signal*. Per valutare i tratti temperamentali dei soggetti sono stati utilizzati l'SPSRQ di Torrubia, lo STAI di Spielberger e l'EPQ di Eysenck. Secondo l'ipotesi di partenza degli autori, tre dimensioni di personalità dovevano predire una più scarsa abilità ad inibire: la sensibilità alla punizione (SP), la sensibilità al premio (SR) e l'estroversione. In accordo con la descrizione del BIS riportata da Gray, problemi inibitori potevano derivare da un basso punteggio nella SP (Quay, 1997) o, secondo il modello di Patterson-Newman, da un alto punteggio alla scala SR.

I risultati hanno mostrato come atteso dagli autori una correlazione significativa tra una peggiore qualità della performance inibitoria e i livelli di sensibilità al premio o alla punizione misurati dall'SPSRQ. Nello specifico è stata riscontrata una correlazione significativa tra gli SSRTs (*Stop Signal Reaction Times*) e le dimensioni SP e SR nella direzione di SSRT più lunghi nei soggetti SR+ (BAS+, Imp+) e nei soggetti SP- (BIS-, Anx-), indice di uno scarso controllo inibitorio. Non sono state trovate relazioni significative con gli altri questionari. Secondo gli autori la mancanza di queste correlazioni poteva dipendere dal costrutto di estroversione Eysenckiano che non risulta sensibile all'interazione di entrambi i sistemi.

3.3 “Elettrofisiologia dello *Stopping*”

De Jong e colleghi (1990, 1999) furono i primi a correlare dati psicofisiologici alla letteratura sul controllo motorio, suggerendo l'esistenza di due modalità inibitorie. In precedenza già Bullock e Grossberg (1988) ipotizzarono, sulla base di dati derivati dalla letteratura, la presenza di due tipi di processi distinti implicati nella generazione della risposta:

- Processi centrali che programmano i parametri di alcuni aspetti strutturali dei movimenti come l'ampiezza e la direzione.
- Processi periferici i quali invece generano un segnale di *Go*, risultante dall'amplificazione dell'output proveniente dai processi centrali e che permettono ai comandi motori di raggiungere i muscoli.

Gli autori ipotizzarono perciò, che i processi periferici si occupassero degli aspetti energetici dei movimenti, controllando il loro *onset* e la loro velocità. Di conseguenza, sostennero che l'inibizione motoria rapida avvenisse mediante l'arresto dei segnali periferici. Da un punto di vista psicofisiologico l'utilizzo della tecnica dei *Lateralized Readiness Potential* (che riflettono l'attivazione risposta-specifica delle cortece motorie) in concomitanza a registrazioni fisiologiche dell'attività muscolare (EMG) ha permesso di esaminare più nello specifico le componenti appartenenti ai processi centrali della programmazione motoria, quali l'analisi dello stimolo (*Stimulus Locked-LRP*) e all'organizzazione della risposta (*LRP-Response Locked*). Sebbene De Jong e colleghi non abbiano misurato, nelle loro ricerche, variabili di personalità (De Jong *et al.*, 1990;1995) gli autori misurarono gli LRP elicitati da diverse condizioni dello *Stop-Signal Task* (*Stop All*, *Stop Change* e *Selective Stop*) per valutare il grado di attivazione motoria centrale indotto dal processamento della risposta, antecedente all'inibizione.

Come previsto dalle ipotesi degli autori gli LRP vennero elicitati dalle condizioni di *Stop All* confermando il ruolo primario dei processi di inibizione centrale. Contrariamente alle loro ipotesi però, anche in alcune prove di *Stop* selettivo gli LRP superarono la soglia (dagli autori definita come mediana dei valori delle ampiezze degli LRP in tutte le prove di *Stop*) indicando che l'emissione del segnale *Go* da parte dei processi centrali fosse inibito da un processamento periferico paragonabile metaforicamente ad un “freno di emergenza”. Basandosi su questi dati, De Jong e

colleghi hanno perciò proposto che l'inibizione potesse avvenire secondo due modalità: o prevenendo la formazione dei comandi motori nel meccanismo centrale, o prevenendo che tali comandi venissero amplificati dai meccanismi periferici raggiungendo i muscoli. Un ulteriore indice, il battito cardiaco (ECG) non influenzato da centri corticali, ha portato evidenze positive a sostegno dell'esistenza di un meccanismo periferico. Tale indice è stato preso in considerazione in uno studio di Jennings e colleghi (1992) che hanno osservato una decelerazione cardiaca in prove di inibizione parziale e completa. Dal momento che la decelerazione cardiaca può essere indotta dai centri del mesencefalo, responsabili dell'attivazione motoria, gli autori hanno suggerito che questa risposta potrebbe riflettere l'azione di un meccanismo periferico. Rimane incerto in ogni caso, se la decelerazione cardiaca possa essere interpretata esclusivamente come dipendente dall'attivazione del meccanismo periferico, o sia meglio interpretabile come dovuta al contributo di strutture centrali.

In una recente rassegna bibliografica Band e van Boxtel (1999) provano ad individuare il *locus* dell'inibizione motoria cercando di capire se l'inibizione implichi un solo meccanismo o un'interazione tra centrale e periferico. Gli autori innanzitutto distinsero tre possibili definizioni di *locus* inibitorio:

- Come l'area di origine dell'attività inibitoria (agente)
- Come il luogo dove viene esercitato il processo di inibizione (sito)
- O come il luogo dove viene registrata la riduzione dell'attività di risposta (manifestazione).

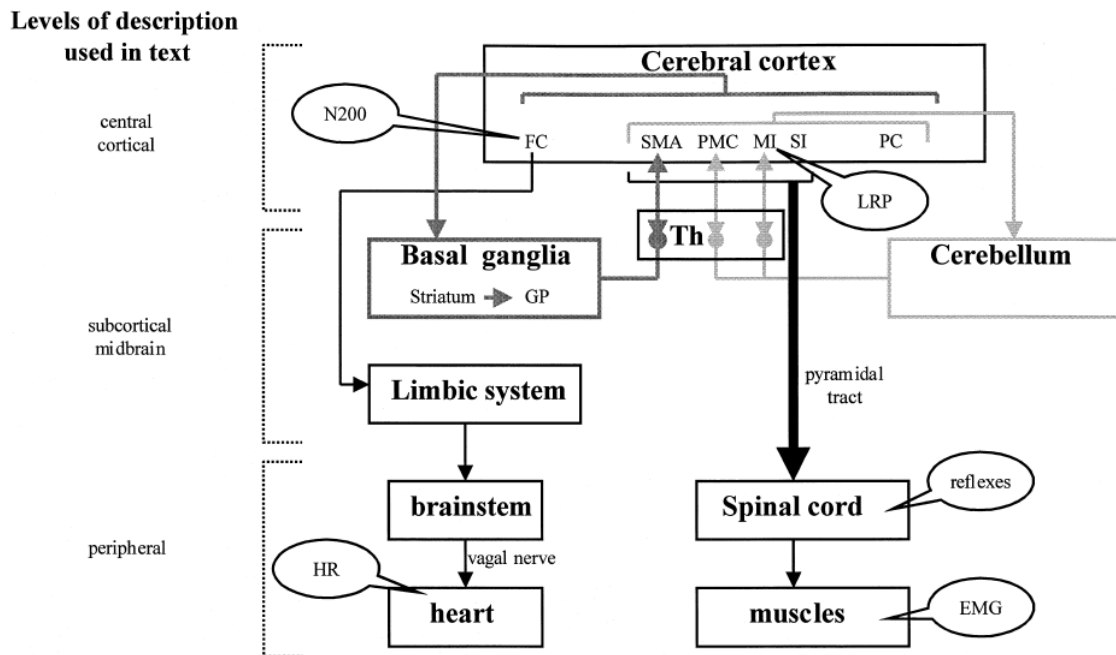


FIG. 9

Gli autori dopo aver posto l'accento su queste distinzioni, hanno cercato di identificare dall'analisi di numerose evidenze sperimentali alcuni possibili *loci*: uno in cui il ruolo chiave è assegnato a strutture subcorticali quali i gangli della base; l'altro che prevede il coinvolgimento delle aree prefrontali.

Il modello proposto dagli autori (v. Fig. 9) evidenzia le strutture neuroanatomiche coinvolte nella risposta di attivazione ed inibizione: a) un meccanismo a circuito chiuso a livello mediale in cui sono coinvolte le proiezioni corticali attraverso i gangli della base e del talamo verso la corteccia premotoria supplementare (preSMA), b) un circuito laterale in cui le proiezioni corticali motorie, somatosensoriali e parietali, attraverso il cervelletto e il talamo ritornano alle aree primarie e premotorie. L'*output* maggiore, dalla corteccia motoria alla colonna vertebrale e ai muscoli, passa attraverso il tratto piramidale. Il cervelletto non sembra coinvolto nell'inibizione motoria, mentre vi sono evidenze che supportano il coinvolgimento dei gangli della base (Bullock & Grossberg, 1991; Horak & Anderson, 1984a; 1984b). Pur mancando evidenze sperimentali è comunque ipotizzabile che alcuni *output* inibitori provenienti dai gangli della base proiettino alle aree periferiche senza coinvolgimento corticale.

D'altro canto evidenze sul coinvolgimento della corteccia prefrontale vengono sostenute da studi su lesioni che provocavano disturbi di performance nei compiti di *Go/NoGo*

(Drewe, 1975; Pribram *et al.*, 1952) e da studi che hanno utilizzato sia misurazioni intracorticali (Hoshiyama *et al.*, 1997; Kawashima *et al.*, 1996; Sasaki, Gemba, Nambu, & Matsuzaki, 1993) che potenziali evento-correlati (ERP) (Eimer, 1993; Jodo & Kayama, 1992; Kok, 1986).

L'organizzazione gerarchica proposta da Band e van Boxtel (1999) per spiegare l'inibizione motoria è quindi in accordo con importanti teorie sul ruolo neurofisiologico della corteccia prefrontale nel controllo motorio. In particolare le aree prefrontali agirebbero non come struttura autonoma ma come un centro di integrazione per le informazioni sensoriali necessarie a programmare un comportamento (Pribram & Luria, 1973).

3.3.1 *Error-Related Negativity e Stop Signal paradigm*

Nel contesto degli studi sull'inibizione motoria assume particolare importanza l'analisi della componente ERN (*Error-Related Negativity*), una deflessione negativa che si osserva nell'EEG quando si commette un errore. La ERN può essere elicitata da risposte errate in un'ampia varietà di compiti sperimentali sia a seguito di un feedback negativo sia alla commissione dell'errore stesso. Poiché questo potenziale viene provocata da stimoli di tipo uditivo, visivo e somatosensoriale, ne deriva che il sistema di monitoraggio rappresentato dalla ERN è indipendente dalla modalità dell'input (Miltner, Braun and Coles, 1997).

Botvinick e colleghi (2001) hanno proposto un modello connessionista per spiegare l'attività della corteccia ACC riscontrata nei vari compiti sperimentali. Questo modello denominato *Response Conflict Model* spiega i processi in esame distribuendoli su tre livelli: uno di input, uno di risposta ed infine un sistema di *conflict-monitoring* che nello specifico risiede proprio nella corteccia ACC. L'esplicazione matematica di questo modello avviene mediante l'equazione: $Response\ Conflict = -\sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^n a_i a_j w_{ij}$ dove la grandezza del conflitto dipende dalla moltiplicazione delle attivazione a_i e a_j , di ogni coppia di unità di risposta attive i e j . Il prodotto viene pesato mediante l'aggiunta di un coefficiente w_{ij} che riflette il grado di interferenza tra le due specifiche unità di risposta.

Holroyd e Coles (2002) hanno invece proposto un modello di processamento dell'errore che si basa su un meccanismo di apprendimento dal rinforzo e su i circuiti dopaminergici (*Reinforcement Learning Theory*). Tale modello è il prodotto di una dissertazione convergente tra evidenze sperimentali a favore di un meccanismo di detezione dell'errore (ERN) e l'attività dopaminergica mesencefalica coinvolta nei meccanismi di apprendimento. Secondo questa teoria la ERN va considerata come il risultato di un processo di comparazione tra l'evento attuale e quello atteso, ovvero l'errore è solo uno dei modi in cui viene valutata tale discordanza. Nello specifico un aumento fasico dell'attività dopaminergica è stato riscontrato quando l'evento attuale è migliore di quello previsto e al contrario si ha un decremento fasico dell'attività di questi neuroni. Tale informazione viene utilizzata dai gangli basali stessi per aggiornare le proprie predizioni, in maniera tale che il sistema apprenda rapidamente a modificare il comportamento in base ad un rinforzo o una punizione. Secondo questa ipotesi la discordanza rilevata dai gangli della base, che inviano un segnale di *mismatch* all'ACC, determina la comparsa della ERN. La riduzione dell'attività dei neuroni dopaminergici induce una depolarizzazione delle cellule piramidali dell'ACC con conseguente aumento in ampiezza della *Error-Related Negativity* (ERN). Tale modello secondo gli autori è in totale contrasto con il modello proposto da Botvinick e collaboratori (2001) poiché come riportato da diverse evidenze sperimentali (v. ad es. Falkenstein *et al.*, 2000) i processi che generano la ERN sembrano essere più sensibili alla consapevolezza dell'errore piuttosto che alla risposta conflittuale. In particolari condizioni la ERN oltre al picco negativo (Ne o Ne/ERN) presenta una componente positiva denominata *Error Positivity* (Pe). Tale componente è un'onda lenta e positiva che presenta una distribuzione centro-parietale e che segue la Ne nelle risposte errate. Sebbene molti ricercatori si siano concentrati nello studio della Ne, una parte consistente di autori concorda che questi differenti indici rappresentano aspetti diversi del processamento dell'errore (Falkenstein *et al.*, 2000). La finestra temporale della Pe suppone l'esistenza di un ulteriore processo di monitoraggio che avviene quando le informazioni periferiche riafferenti (propriocettive) indicano la commissione di un errore. Secondo Falkenstein e colleghi (2000) la Pe rappresenterebbe un indice dell'elaborazione cognitiva successiva alla detezione dell'errore, come il consapevole riconoscimento dello sbaglio o la valutazione della sua salienza. Quest'ipotesi è corroborata dal lavoro di Nieuwenhuis e

colleghi (2001) dove è stato utilizzato un paradigma sperimentale per il controllo della consapevolezza dell'errore. I dati hanno mostrato che sebbene non vi sia modulazione della Ne/ERN in entrambe le condizioni, la consapevolezza dell'errore ha evidenziato una Pe molto più ampia. I risultati ottenuti dagli autori corroborano l'ipotesi di due processi separati nel monitoraggio dell'errore in cui il processo più tardivo esplicito dalla Pe è associato con il riconoscimento cosciente dell'errore e con strategie riparatorie.

In letteratura sono pochi gli studi che hanno messo in relazione la ERN con un compito di *Stop-Signal*. Di particolare interesse risulta il lavoro di Stahl e Gibbons (2007) nel quale viene proposta una ulteriore semplificazione e specificazione del modello del *Response Conflict* (vedi Fig. 10). Gli autori hanno infatti proposto una rielaborazione del modello di Botvinick e colleghi (2001) adattandolo alla situazione generata da un compito di *Stop-Signal*. Inoltre il modello di Stahl e Gibbons (2007) tiene conto anche della dimensione temporale (t) e quindi in grado di monitorare le variazioni dell'energia del conflitto *trial x trial*. Lo scopo della ricerca di Stahl e Gibbons (2007) è stato quello di esaminare da un lato le modulazioni della componente ERN in un compito di *Stop-Signal*, e dall'altro anche le sue variazioni in relazione al tratto temperamentale dell'impulsività misurato attraverso la somministrazione della scala di impulsività (8 item) (adattamento tedesco, Ostendorf & Angleitner, 2004) del NEO Personality Inventory-Revised (Costa & McCrea, 1992).

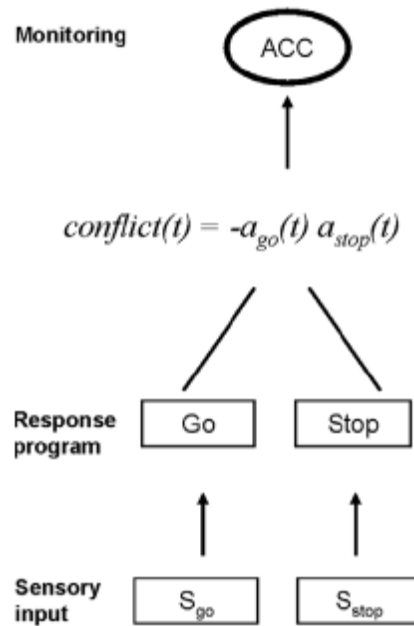


FIG. 10 Modello del *response conflict* in relazione ad un compito di *stop-signal* (Stahl and Gibbons, 2007).

Le ipotesi di partenza degli autori si possono sintetizzare in due categorie: per gli *Stop trial* e per i *Go trial*. Nel primo caso, poiché a seguito di una risposta correttamente inibita non viene prodotta alcun dato comportamentale, gli autori non potendo ricavare una ERN *response-locked* hanno formulato quindi ipotesi sulla ERNs (*stimulus-locked* sul segnale *Go*) prevista a circa 100 ms dalla media degli RT agli stimoli *Go*. In relazione invece agli *stop trial* nei quali era prevedibile una condizione di conflitto massimo, gli autori ipotizzarono: 1) una maggiore ampiezza di picco della componente ERNs rispetto ai *Go trial* e 2) una maggiore latenza di questa componente dovuta alla variazione dello *stop delay*. Per quanto riguarda le differenze individuali gli autori si aspettavano: 1) una relazione negativa tra gli SSRT e la componente ERN per gli *stop trial* e 2) una minore ampiezza di picco di questa componente per i soggetti con un controllo inibitorio deficitario. Il compito consisteva in un classico *stop signal* di tipo *choice reaction time*. Gli stimoli *Go* erano rappresentati dalle lettere “u” e “v” associati in maniera bilanciata alle due mani. Lo *stop signal* era di tipo uditivo (1000 Hz tone). Il *delay* del segnale di *stop* variava secondo l’algoritmo di *tracking* di Osman e collaboratori (1986). E’ stata registrata e in seguito analizzata l’attività elettroencefalografica. Il tracciato è stato epocato *off-line* in : -100 ms a 900 ms dopo la

presentazione dello stimolo *Go* per la ERNs e da -100 ms a 300 ms dopo la risposta per la ERNr. I dati sono stati sottoposti ad analisi statistiche di tipo ANOVA. I dati comportamentali hanno mostrato una correlazione negativa significativa ($r = -.35$, $p < .05$) tra i tempi di reazione agli stimoli *Go* e l'impulsività nella direzione di una più veloce risposta nei soggetti alti impulsivi. Sebbene l'effetto dell'impulsività sugli SSRT e sul *delay* non abbia raggiunto la significatività, in entrambi i casi è stata riscontrata una correlazione significativa positiva per gli SSRT ($r = .40$, $p < .05$) e negativa per il *delay* ($r = -.37$, $p < .05$) con l'impulsività. Per quanto riguarda i dati elettrofisiologici, in accordo con la letteratura, il fattore Sito *within subject* (frontale, centrale e parietale) della componente ERN ha mostrato una maggiore ampiezza di picco nei siti frontali ($F_{(2, 56)} = 50.5$, $p < .001$). Il tipo di risposta (*go*, *stopped e non-stopped*) ha avuto un effetto significativo nella direzione di una maggiore ampiezza di picco per i *trial non-stopped* seguita dai *trial stopped* e dai *go* ($F_{(2, 56)} = 27.5$, $p < .001$). Inoltre i bassi impulsivi hanno mostrato un'ampiezza di picco ERN significativamente maggiore ($F_{(1,28)} = 5.8$, $p < .01$) rispetto agli alti impulsivi (v. Fig. 11 A e 11 B).

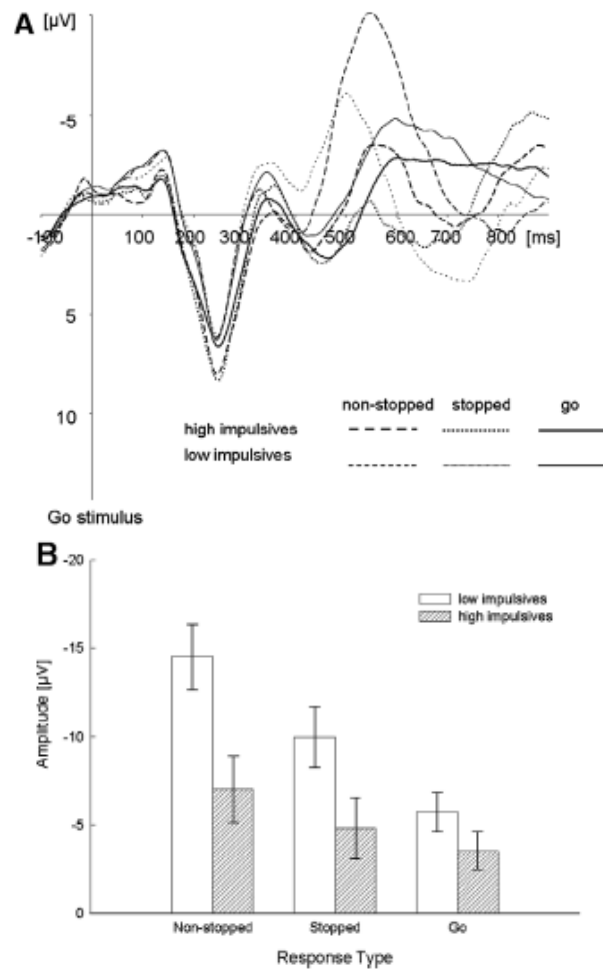


FIG. 11 A: Ampiezza di picco della componente ERNs in funzione della *Response Type* e dei livelli di impulsività. B: Interazioni significative tra i fattori *Response Type* e livello di impulsività su le ampiezze ERNs

Per la latenza di picco, un forte effetto del fattore tipo di risposta ha influenzato significativamente ($F_{(1,29)} = 10.0, p < .001$) questo parametro nella direzione di una latenza maggiore per i *trial go*, seguita dai *non-stopped* e dagli *stopped*. Non sono stati riscontrati effetti significativi dell'impulsività sulla latenza di picco della componente ERN. I risultati esposti trovano un buon riscontro in letteratura. Individui con bassi punteggi su indici comportamentali di controllo della risposta mostrano ampiezze ERN più piccole rispetto ai soggetti con punteggi alti (Pailing & Segalowitz, 2004; Pailing *et al.*, 2002). Inoltre nel lavoro di Dikman and Allen del 2000, soggetti altamente socievoli, essendo caratterizzati da un più forte controllo comportamentale hanno mostrato ampiezze ERN più grandi rispetto a soggetti con bassi punteggi di socialità. Tutto riconduce quindi ad affermare, secondo gli autori, che la corteccia ACC, coinvolta

nel monitoraggio dell'azione, nel controllo comportamentale e nel processamento dell'errore è meno attiva negli individui con un ridotto controllo comportamentale e della risposta. Nell'ottica del *Response Conflict model* questa riduzione dell'ampiezza nei soggetti con scarso controllo può essere dovuto sia ad una riduzione del conflitto sia ad una riduzione del monitoraggio del conflitto. Secondo gli autori tali dati possono essere discussi anche nell'ottica della *Reinforcement Learning Theory*. In accordo con Gray (1971), soggetti impulsivi sono suscettibili al premio più che alla punizione (Avila and Parcet, 2001). Sebbene il compito non prevedesse premi o punizioni, i *trial stopped* possono essere letti come premi e i *non-stopped* come punizioni. Di conseguenza i soggetti impulsivi possono mostrare una ridotta abilità ad apprendere dai *non-stopped trial* e a modificare quindi la loro strategia di risposta. Questo rispondere inadeguato può essere infine ricondotto alla minore ampiezza della ERN riscontrata in questi soggetti.

3.3.2 RST e Error-Related Negativity

Studi di *neuroimaging* (Carter *et al.*, 1998; De la Fuente *et al.*, 1997) su questa componente hanno individuato il generatore nella corteccia anteriore cingolata (ACC) e quindi proprio nella sede deputata da Gray per il BIS. In letteratura sono poche le ricerche che ha messo in diretta relazione la ERN con i sistemi comportamentali postulati dalla teoria di Gray (v. ad es. Amodio *et al.*, 2008; Boksem *et al.*, 2008; Boksem *et al.*, 2006; De Pascalis, Varriale, & D'Antuono, 2010). Nonostante questo le teorie e i dati formulati per la ERN convergono con le ipotesi di Gray circa l'implicazione di un percorso discendente fronto-ACC-settoippocampale nel sistema di inibizione comportamentale (BIS) come passaggio fondamentale per l'inibizione. Tale sistema comprende proiezioni colinergiche che inibiscono l'attività dopaminergica del sistema di approccio comportamentale (BAS). Come postulato da Gray, un probabile punto di incontro tra questi due sistemi (BIS e BAS) risiede nella parte ventrale dello striato (nucleo accumbens) e le aree laterali del setto. Come riscontrato in altre ricerche (Aron, 2007; Brunia, 1993) lo striato sembra essere coinvolto nelle fasi di produzione dell'*output* motorio e risulta quindi essere un sito ideale nel quale il sistema di

inibizione comportamentale (BIS) possa agire per bloccare i comportamenti motori di approccio del BAS. In accordo con Gray l'attivazione del sistema inibitorio sembrerebbe guidata da un comparatore che risponde alla predizione degli errori e agli stimoli avversivi (Boksem *et al.*, 2006). Sembra quindi che esista un forte collegamento tra il modello di Gray e la ERN che risulta essere sensibile agli errori e alle punizioni. Tale collegamento risulta essere in accordo anche con la RLT proposta da Holroyd e Coles (2002) che assegna la generazione di questa componente ad un decremento fasico dell'attività dei neuroni dopaminergici nei gangli della base.

In letteratura gli studi sulla ERN si sono concentrati molto sugli aspetti cognitivi legati a tale componente ma recentemente sta crescendo l'interesse per la relazione tra il sistema di monitoraggio dell'errore e le differenze individuali. Sono state riscontrate ampiezze ERN minori negli individui con bassi livelli di socialità (Dikman and Allen, 2000), ampiezze maggiori in soggetti ansiosi (Hajcak, McDonald, & Simons, 2003). Poche sono invece le ricerche che hanno preso in esame la relazione tra la *Error Positivity* (Pe) e la personalità eccezione fatta per lo studio di Hajcak e colleghi (2004), in cui si è riscontrato una riduzione di ampiezza di tale componente in soggetti con uno stile emotivamente negativo.

In uno studio sui correlati psicofisiologici dell'impulsività nel sistema di monitoraggio dell'errore, Ruchow e collaboratori (2005) mediante l'utilizzo di un paradigma di *Go/NoGo* riscontrarono ampiezze di picco ERN più piccole per i soggetti Imp+ se confrontate con le ampiezze dei picchi nei soggetti Imp-, sebbene non sia stata esaminata dagli autori la dimensione Anx, mancanza dovuta probabilmente al metodo utilizzato per selezionare le dimensioni di personalità.

In un recentissimo studio di Amodio e collaboratori (2008) sulle differenze individuali nelle componenti ERN e N2, gli autori hanno voluto testare l'ipotesi che il BIS sia più legato a funzioni di *conflict monitoring* che di *passive avoidance* e che invece il BAS sia regolatore dei comportamenti di approccio o evitamento. Per testare la seconda ipotesi relativa al funzionamento del BAS sono state analizzate le *baseline* prima del compito per esaminare l'attività ritmica asimmetrica delle cortece. Hanno partecipato all'esperimento 48 studenti (16 maschi) ricevendo 30\$ o crediti per il corso come ricompensa per la prestazione. Per valutare il livello individuale di BIS e di BAS è stato utilizzato il questionario BIS/BAS Scale di Carver and White (1994). Prima della

somministrazione del compito sono stati registrati 8 intervalli di circa 1 minuto di *baseline*: quattro ad occhi aperti e quattro ad occhi chiusi. Il compito consisteva in un *Go/NoGo Task* nel quale venivano presentate al centro dello schermo la lettera “M” o “W”. Per metà dei soggetti il *Go* è stato associato alla lettera (M) e per l’altra metà alla seconda lettera (W). Le lettere venivano presentate per 100 ms dopo il punto di fissazione e ai soggetti era richiesto di rispondere entro 500 ms (per indurre l’errore) sebbene la risposta veniva registrata sino ad 1 secondo. Ai soggetti veniva inoltre presentata una schermata di feedback ma solo per le risposte non corrette o troppo lente (v. Fig. 12).

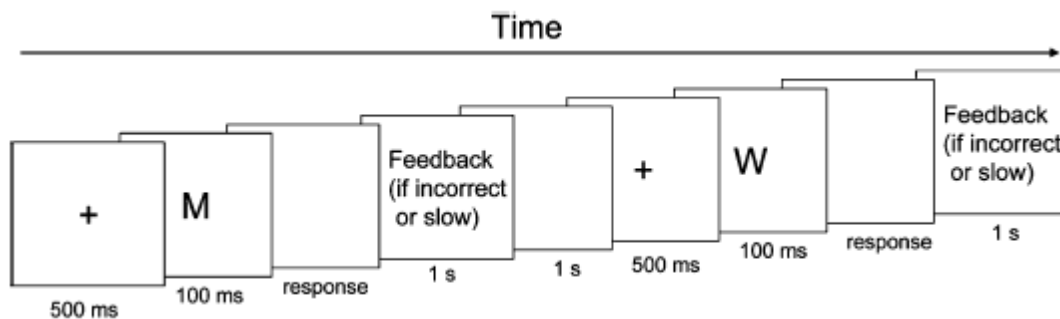


FIG. 12 Schema del *trial* utilizzato da Amodio e collaboratori nel compito *Go/NoGo*

Per quanto riguarda i risultati comportamentali, i soggetti hanno fatto significativamente più errori su i *trial NoGo* che su quelli *Go*. Nessuna correlazione tra frequenza degli errori, BIS, BAS, *NoGo* N2 e asimmetria frontale è risultata significativa. Invece ampiezze maggiori della ERN sono risultate significativamente legate a frequenze di errore basse. Gli autori hanno riscontrato una significativa asimmetria sinistra nelle regioni frontali durante la *baseline*. Anche la potenza di banda alfa registrata nelle regioni temporali e parietali ha rivelato una significativa asimmetria sinistra.

L’ampiezza di picco della componente N2 è risultata significativamente maggiore per le risposte *NoGo* vs le risposte *Go* (v. Fig. 13 A). La modellizzazione, mediante dipoli, del picco di questa componente ha mostrato che il suo generatore neurale risiede proprio nella corteccia ACC corroborando l’ipotesi che la *NoGo* N2 sia un indice del *conflict monitoring* (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Yeung, Botvinick, & Cohen, 2004). L’ampiezza di picco della componente ERN è risultata significativamente più ampia per le risposte errate vs le risposte corrette nei *trial NoGo* (v. Fig. 13 B). Anche per questa

componente, il generatore neurale è stato identificato nella parte dorsale della corteccia ACC.

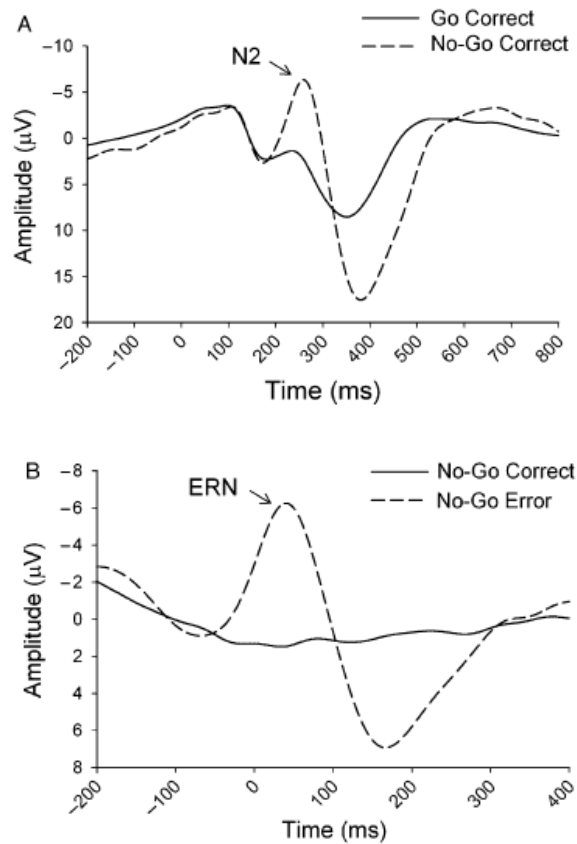


FIG. 13 A: Ampiezza di picco della componente N2 nel confronto tra risposte *Go* corrette vs *NoGo* Corrette; B: Ampiezza di picco della componente ERN nel confronto tra risposte *NoGo* corrette vs *NoGo* errate.

Infine le analisi di regressione hanno mostrato un effetto significativo della componente *NoGo* N2 sui livelli del BIS. Anche per la componente ERN la regressione ha mostrato una relazione significativa tra una maggiore ampiezza di questa componente e alti livelli di BIS.

Per il BAS è risultato significativo l'effetto dell'asimmetria frontale nella direzione di una maggiore asimmetria sinistra associata ad alti livelli di BAS. L'effetto di questa asimmetria frontale si è rivelato quindi un significativo predittore del BAS come già evidenziato da altri lavori sperimentali (Coan & Allen, 2003; Harmon-Jones & Allen, 1997).

In conclusione i risultati di questo lavoro corroborano l'ipotesi che il BIS rifletta una tendenza ad inibire il comportamento piuttosto che essere coinvolto in comportamenti

di evitamento. Dalle analisi si evince infatti, che alti livelli di BIS siano unicamente associati ad ampiezze di picco maggiori per le componenti *NoGo* N2 e ERN le quali riflettono una maggiore attività della corteccia ACC in relazione a situazioni di conflitto (Botvinick *et al.*, 2001; Yeung *et al.*, 2004).

Alti livelli di BAS sono risultati invece unicamente associati ad una maggiore asimmetria cortico-frontale sinistra che in alcune ricerche è stata associata ad un orientamento all'approccio (Harmon-Jones, 2003a; 2003b; Pizzagalli *et al.*, 2005).

Il termine inibizione è stato usato, in diverse ricerche, per riferirsi a processi comportamentali e psicologici che possono contribuire ad aumentare le ambiguità sul costrutto di BIS. Nel modello BIS/BAS, l'inibizione risulta esplicita come una manifestazione comportamentale di un *arousal* attentivo in relazione a segnali di potenziale pericolo.

CAPITOLO 4

Studio 1:

Temperamento e differenze individuali nella modulazione della risposta di startle

4.1 Introduzione

È generalmente condiviso che un'adeguata percezione degli stimoli pericolosi risulta particolarmente importante ai fini dell'adattamento. Tale meccanismo di selezione e discriminazione degli stimoli, chiamato *gating* sensoriale, può essere efficacemente valutato attraverso lo studio di risposte riflesse di orientamento ed evitamento. Questi fattori rivestono una funzione fondamentale poiché sono alla base di meccanismi difensivi, ma il problema sorge quando tali stati emotivi costituiscono impedimenti al normale svolgimento della vita quotidiana e diventano fattori invalidanti per la persona fino a peggiorare la qualità della vita. Il pattern di attivazione che si manifesta durante questi stati prevede delle risposte protettive e primitive di contrazione dei muscoli flessori che interessano tutto il corpo e che costituiscono il riflesso di trasalimento (*Startle*). Questo tipo di riflesso è generalmente classificato come un sotto-tipo di risposta difensiva in base al fatto che rappresenta un comportamento di evitamento verso stimoli potenzialmente nocicettivi. La componente del riflesso di *Startle* più comunemente misurata è l'ampiezza della risposta di ammiccamento, in quanto è noto che questa risposta è potenziata quando i soggetti sono sperimentalmente predisposti in uno stato di ansia anticipatoria (Grillon *et al.*, 1993). Sebbene sia possibile provocare un riflesso di *startle* anche con stimoli di tipo visivo o tattile, in letteratura quello che risulta essere maggiormente utilizzato è l'*Acoustic Startle Response* (ASR). Affinché uno stimolo acustico possa provocare una risposta di *startle*, esso deve raggiungere un'intensità di almeno 90 dB entro 10 – 12 ms dalla presentazione. L'ammiccamento viene indirettamente registrato tramite l'attività miografica (EMG) dell'*orbicularis oculi*, un muscolo che circonda l'occhio e controlla l'ammiccamento (Graham, 1975).

Diversi studi hanno dimostrato come l'ASR sia più ampia in soggetti con determinate psicopatologie come i disturbi d'ansia, i disturbi fobici (Grillon *et al.*, 1994, 1996; Patrick, Bradley, Lang, 1993; Hamm *et al.*, 1997), il disturbo post-traumatico da stress (Morgan *et al.*, 1996a; 1997b), per il quale il potenziamento dello *startle* risulta essere un criterio fondamentale per poter effettuare diagnosi (DSM IV, APA), o la schizofrenia in condizioni sperimentali che prevedono l'utilizzo del paradigma di *Prepulse Inhibition* (PPI; Braff *et al.*, 2001). Tale paradigma rappresenta una tra le più semplici misure operative di inibizione senso-motoria (*sensorimotor gating*), il meccanismo attraverso il quale, stimoli in eccesso o insignificanti, vengono valutati o "estromessi" dalla coscienza, affinché il soggetto possa focalizzare l'attenzione sugli aspetti salienti di cui è caricato lo stimolo (Braff & Geyer, 1990). La *Prepulse Inhibition* (PPI) permette lo studio della normale soppressione del riflesso di trasalimento, che avviene, quando ad un intenso stimolo provocatore (*pulse*), viene fatto precedere un pre-stimolo (*prepulse*), generalmente troppo debole per provocare una risposta di *startle*. Al fine di inibire la risposta di *startle*, lo stimolo *prepulse* deve precedere lo stimolo *pulse* entro intervalli di tempo compresi tra i 30 e i 500 ms (Graham, 1975; Ison & Hoffman, 1983). Numerosi studi hanno evidenziato che l'intervallo interstimolo (ISI) di maggiore effetto è compreso tra 60 e 120 ms (v. ad es. Braff *et al.*, 1978; Ison & Pinckney, 1983) e che intervalli intorno ai 30 ms influenzino invece la latenza della risposta di *startle* (Graham, 1975; Braff *et al.*, 1978, 1992). La PPI risulta essere maggiore nei maschi (Cadenhead *et al.*, 1999) e presenta variazioni sistematiche durante il ciclo mestruale (Swerdlow *et al.*, 1997). Inoltre tale indice risulta subire modificazioni dovute all'assunzione di nicotina (Kumari *et al.*, 1996, Della Casa *et al.*, 1998) e/o caffeina (Schicatanò & Blumenthal, 1998; Swerdlow *et al.*, 2000). Di particolare interesse risulta essere l'effetto dell'attenzione sulla PPI. È stato dimostrato infatti, che se viene richiesto ai soggetti di concentrarsi sullo stimolo *prepulse*, si ottiene un effetto inibitorio maggiore sulla risposta di *startle* (Dawson *et al.*, 1993; Filion *et al.*, 1993; McDowd *et al.*, 1993). Una PPI deficitaria è stata riscontrata in pazienti affetti da schizofrenia (Braff *et al.*, 1978, 1992, 2001; Grillon *et al.*, 1992; Kumari *et al.* 1999, 2000), i quali presentano deficit nell'attenzione sostenuta ed una incapacità di filtrare le informazioni irrilevanti, forse dovuta ai deficit disfunzionali dei neurotrasmettitori dopaminergici riscontrati in tali pazienti (Callaway & Naghdi, 1982; Venables, 1960; McGhie &

Chapman, 1961). Da un punto di vista neurofunzionale, diversi studi, analizzando la PPI in concomitanza a registrazioni EEG (Ford *et al.*, 1999; Schall *et al.*, 1996; Nagamoto *et al.*, 1996), hanno rilevato che le componenti uditive dei potenziali evocati (es. P50, N100, P200) mostrano una modulazione di PPI rispetto alle manipolazioni dell'ISI. In particolare alcuni lavori hanno riportato valide correlazioni tra la misura elettromiografica della risposta di startle e la riduzione della componente N100 dei potenziali evocati uditivi (Abduljawad *et al.*, 1999; 2001; Perlstein, Simons & Graham, 2001; Schall *et al.*, 1996).

In questo studio si propone una ricerca volta ad indagare la modulazione della risposta di *startle* in relazione alla valutazione psicometrica di indici come l'ansia e la percezione della paura. Inoltre si vuole investigare nello specifico l'influenza dei sistemi comportamentali BIS, BAS e FFFS su tale risposta. Dalla letteratura è noto che la paura (*fear*) è in grado di potenziare la risposta di ammiccamento in presenza di stimoli avversivi rispetto a stimoli neutri (Cook *et al.*, 2007). Le dimensioni di paura e ansia rientrano, secondo MacNaughton e Corr (2004), in un sistema difensivo bidimensionale che prevede diversi tipi di risposte di evitamento (attacco, fuga o immobilizzazione), le quali variano in base alla percezione della distanza e della direzione difensiva. Questo sistema ipotizza il coinvolgimento di diverse strutture corticali e subcorticali assegnando un ruolo chiave all'amigdala che in numerosi studi sul condizionamento avversivo mostra un coinvolgimento nella generazione di comportamenti emotivi associati alle dimensioni di ansia e paura (Davis, 2000; LaBar *et al.*, 1998; LaBar *et al.*, 1995; LeDoux, 2000; Morris *et al.*, 1996). E' stato dimostrato che il nucleo laterale dell'amigdala collega stimoli condizionati e incondizionati al fine di facilitare il recupero mnestico (Amorapanth, LeDoux, & Nader, 2000) e in uno studio di Angrilli e collaboratori (1996) lesioni a carico di queste aree dell'amigdala sono state associate ad una riduzione dell'ampiezza della risposta di *startle*. Inoltre Pissioti e colleghi (2003) hanno riscontrato una relazione significativa tra il *fear-potentiated startle* e una maggiore attivazione del complesso amigdaloido ad ulteriore supporto di un coinvolgimento di queste strutture nella modulazione di tale risposta.

Per quanto riguarda il coinvolgimento dell'attività dei sistemi di approccio (BAS) ed inibizione (BIS) nella modulazione della risposta di *startle*, in una ricerca di Caseras e colleghi (2006) è stato riscontrato che soggetti con alti punteggi nella scala BIS del

questionario di Carver & White (1994) riportavano un potenziamento della risposta di *startle*. In un lavoro di Hawk e Kowmans (2003), invece, soggetti con alti punteggi BAS se messi di fronte ad immagini piacevoli, mostravano una riduzione di ampiezza dello *startle*.

4.1.1 Ipotesi sperimentali

E' possibile ipotizzare che individui caratterizzati da stili ansiosi o con disturbi fobici possano manifestare risposte potenziate di *startle* e una ridotta inibizione del riflesso di trasalimento, indice di una scorretta selezione degli stimoli esterni e un malfunzionamento del processo di elaborazione dell'informazione sensoriale. Tali pattern di risposta dovrebbero essere associati a modulazioni delle componenti endogene del potenziale uditivo (AEP). Nello specifico, si attende che componenti pre-attentive quali il complesso N100/P200 mostrino modulazioni legate sia alla manipolazione dell'ISI (riduzione dell'ampiezza N100/P200 all'aumentare dell'ISI) attraverso il paradigma della *Prepulse Inhibition* (PPI), sia all'influenza delle variabili di personalità prese in considerazioni. Attraverso la stima probabilistica dei generatori delle componenti dei potenziali evocati, mediante sLORETA (Pascual-Marqui, 2002), sarà possibile testare l'ipotesi sul coinvolgimento delle strutture corticali interessate dalla risposta di *startle*. Poiché tale stima non permette una localizzazione dei nuclei profondi quali l'amigdala, ci si attende comunque, in relazione alle variabili di personalità misurate, di osservare attivazioni di regioni corticali che fanno parte dei circuiti coinvolti nell'emissione di tale risposta. Sebbene la quasi totalità di ricerche sulla relazione tra *startle* e variabili di personalità abbia previsto la concomitante presentazione di stimoli a valenza emozionale (spiacevoli, neutri e piacevoli), in questa ricerca si è voluto specificamente studiare l'influenza di tali variabili sulla risposta di *startle* in un contesto aspecifico, al fine di verificare se aspetti della personalità *per se* siano determinanti nella modulazione di tale risposta. Premessa la relazione postulata da Gray tra sistema BIS e fattore ansia e tra sistema BAS e fattore impulsività, è possibile ipotizzare che alti livelli di BIS e alti livelli di BAS mostrino pattern di risposta *startle* disfunzionali in maniera corrispondente a stili ansiosi e deficit attenzionali.

4.2 Metodo

4.2.1 Soggetti

Il campione era composto da 47 soggetti di sesso femminile valutati come destrimani dal questionario di Preferenza Laterale (Salmasso & Longoni, 1985). L'età media dei soggetti era di 24.6 (SD \pm 3.8). Tutti i partecipanti si sono sottoposti volontariamente all'esperimento e hanno rispettato i criteri necessari per la partecipazione. Ai soggetti è stato infatti chiesto di non fumare e non bere caffè almeno nella mezz'ora precedente l'esperimento poiché studi (Kumari *et al.*, 1996; Della Casa *et al.*, 1998) hanno evidenziato che la nicotina incrementa la risposta di *Prepulse Inhibition*, mentre la caffeina rallenta il meccanismo di abitudine al riflesso di *startle* (Swerdlow *et al.*, 2000). I soggetti inoltre non dovevano essere sotto l'effetto di sostanze stupefacenti o farmaci analgesici, antistaminici e antinfiammatori e non dovevano essere affetti da patologie che potessero pregiudicare il livello di vigilanza e lo svolgimento dell'esperimento. Avendo scelto un campione femminile è stato richiesto alle partecipanti di non sottoporsi alla seduta sperimentale nel periodo del ciclo mestruale poiché, come dimostrato dalle ricerche di Swerdlow (1997), gli estrogeni incrementano l'ampiezza della risposta di *startle* e riducono la percentuale di PPI.

4.3 Procedura

La procedura sperimentale si è svolta in un'unica sessione suddivisa in due fasi, una prima nella quale è stata registrata l'attività elettromiografica ed elettroencefalografica dei soggetti durante la presentazione di stimoli acustici, ed una seconda nella quale sono stati somministrati i questionari di personalità: *State Trait Anxiety Inventory*-forma Y2 (STAI-Y2) (Spielberger *et al.*, 1988), *BIS/BAS Scale* (Carver & White, 1994; validazione italiana a cura di Leone *et al.*, 2001), *Fear Survey Schedule* (FSS) (Wolpe & Lang, 1964; 1977).

I soggetti sono stati informati circa la procedura sperimentale e la presentazione degli stimoli acustici in grado di provocare risposte di *startle* e hanno firmato un consenso informato.

La seduta di registrazione si è svolta presso il laboratorio di psicofisiologia della facoltà, all'interno di una cabina schermata acusticamente ed elettromagneticamente, mantenendo una temperatura costante di 23°-25° e con un livello di umidità al 60%-70%. I soggetti sono stati invitati a sedersi comodamente su una poltrona all'interno della cabina di registrazione ad una distanza di 140 cm da un monitor 15'' sul quale è stato presentato uno stimolo visivo come punto di fissazione.

4.3.1 Test psicometrici

State Trait Anxiety Inventory-Forma 2 (STAI-Y2)

Il questionario STAI-Y2 (Spielberger *et al.*, 1988) misura l'ansia di tratto, intesa dall'autore come una caratteristica di personalità stabile che può predisporre le persone a stati di ansia in periodi di particolare stress.

Ai soggetti è stato chiesto di compilare i 20 item del questionario utilizzando una scala *Likert* a 4 punti che presenta ai suoi estremi le affermazioni “quasi mai” (valore 1) e “quasi sempre” (valore 4). Il punteggio totale deriva dalla somma grezza delle risposte ai singoli item.

BIS BAS Scale

Per la valutazione dei tratti di ansia e impulsività è stato utilizzato il questionario *self-report* BIS/BAS Scale (Carver & White, 1994), nella sua versione italiana (Leone *et al.*, 2001). La validazione italiana prevede un questionario composto da 7 item BIS (associati al tratto dell'ansia) e 13 item BAS (associati al tratto dell'impulsività). I punteggi medi sono stati calcolati separatamente per le scale BIS e BAS. L'analisi fattoriale di Carver e White (1994) degli item BAS ha rivelato tre fattori di primo ordine: *BAS Drive*, *BAS Reward Responsiveness* e *BAS Fun Seeking*.

Fear Survey Schedule (FSS)

La FSS (Wolpe & Lang, 1964) è un questionario costituito da 108 item che si riferiscono a oggetti, esperienze o animali che potrebbero provocare paura o essere associati a sensazioni negative in genere da parte del soggetto.

L'analisi fattoriale sulla FSS ha portato all'estrazione di diverse sottoscale come: la paura degli animali innocui, la paura sociale, l'agorafobia, la paura delle ferite e della morte, la paura di aggressioni sessuali e sociali. Ai soggetti viene chiesto di indicare il livello di paura per ciascun item attraverso una scala Likert a 5 punti che presenta ad un estremo "per niente" (0) e all'altro "moltissimo" (4).

L'analisi dei punteggi ottenuti ai suddetti test psicometrici ha permesso in seguito di suddividere il campione in base ai punteggi ottenuti, secondo il metodo della *median split*, creando così diversi gruppi distinti per il livello (*High vs Low*) della variabile presa in esame e le cui performance sono state poi confrontate statisticamente.

4.3.2 Stimoli acustici

Ai soggetti sono stati presentati degli stimoli acustici brevi e intensi durante i quali è stato richiesto di mantenere gli occhi aperti e di non distogliere lo sguardo dal punto di fissazione presentato sul monitor. La seduta ha avuto inizio con la registrazione di una *baseline* della durata di 5 minuti durante i quali è stato presentato ai soggetti, mediante una cuffia stereofonica, un suono di fondo continuo (rumore bianco a 70 dB, frequenza: 0-44 kHz, con *rise* e *fall time* a 0 ms). Tale suono di fondo è stato presentato per tutta la durata della seduta, al fine di abituare i soggetti alla condizione sperimentale.

Come previsto dal paradigma di *Prepulse Inhibition* nella modulazione della risposta dell'ASR (*Acoustic Startle Response*) sono stati presentati due tipi di stimoli acustici: pre-stimoli (*Prepulse*; tono puro, 84 dB, 1000 Hz, 20 ms, *rise/fall time* 5 ms) e stimoli acustici provocatori della risposta di *startle* (*Pulse*; tono puro, 115 dB, 1000 Hz, durata 40 ms, *rise/fall time* 5 ms). Entrambi gli stimoli venivano presentati su un *background* continuo di rumore bianco a 70 dB (*broadband* 0-44 kHz). Gli stimoli acustici sono stati generati dal software *Wavelab* versione 5.0. Gli stimoli (*prepulse* e *pulse*) sono stati

presentati mediante una cuffia (Telephonics) adatta alla presentazione di segnali acustici impulsati.

Seguendo il disegno sperimentale adottato in altri studi (Braff *et al.*, 1992; Heresco-Levy *et al.*, 2007) la sessione è stata suddivisa in quattro condizioni sperimentali composte da 4 blocchi di stimoli: due blocchi “*pulse alone*” e due “*prepulse*”. Durante i blocchi *pulse alone* (BL1 e BL4) sono stati presentati in sequenza solo stimoli acustici provocatori della risposta di *startle (pulse)* con un intervallo inter-stimolo (ISI) variabile dagli 8 ai 22 secondi. Ciascun blocco di *pulse* ha avuto una durata di circa 3 minuti durante i quali sono stati presentati un totale di 12 stimoli. Per i blocchi *prepulse* (BL2 e BL3) è stata prevista una presentazione mista, in ordine pseudo-random, di due categorie di *trial (pulse alone e prepulse-pulse)*.

I *trial prepulse-pulse* erano costituiti da uno stimolo di *pulse* preceduto da uno stimolo di *prepulse* a tre diversi ISI: 30, 60 e 120 ms. In totale ogni blocco *prepulse* era costituito da 6 stimoli per ciascun *trial* (ISI 30, ISI 60, ISI 120) e da 11 stimoli *pulse alone*. L'intervallo inter-trial (ITI) è stato variato in maniera randomizzata tra 8 e 22 secondi (*averaged* 12.7). La durata complessiva di ogni blocco *prepulse* è stata di circa 8 minuti ciascuno. I quattro blocchi di stimoli sono stati presentati secondo una sequenza fissa: BL1 *pulse alone*, BL2 *prepulse*, BL3 *prepulse*, BL4 *pulse alone*.

La sessione sperimentale con la registrazione della *baseline* e la somministrazione dei quattro blocchi di stimoli è durata complessivamente 30 minuti.

4.4 Registrazione e analisi dell'EMG

La registrazione della risposta di *startle* è stata eseguita utilizzando due elettrodi di stagno puro (diametro, 1 cm), posti sul muscolo *orbicularis oculi*. Un elettrodo è stato posto alla base della palpebra inferiore, sulla linea che passa in corrispondenza dello sfintere pupillare mentre il secondo era situato ad una distanza di circa 1.5 cm lateralmente al primo. L'elettromiogramma (EMG) è stato registrato ad una frequenza di 1000 Hz per consentire un'accurata definizione del picco e della pendenza della risposta. L'impedenza è stata mantenuta al di sotto dei 10 k Ω . L'acquisizione del segnale EMG è stata eseguita utilizzando il software “*Neuroscan Acquire*” versione 4.4

(2007) collegato ad un amplificatore NuAmp (Neuroscan inc.) a 40 canali. Per minimizzare le eventuali interferenze provenienti dalla rete elettrica, in fase di acquisizione è stato applicato un filtro *notch* alla frequenza di 50 Hz. Il tracciato EMG registrato in maniera continua è stato filtrato *off-line* con un filtro passabanda compreso tra i 50 e i 300 Hz (*slope*: 24 dB/ottava) ed in seguito suddiviso in epoche discrete a partire da 150 ms prima dell'*onset* dello stimolo *pulse* sino a 300 ms dopo. Le epoche EMG sono state corrette rispetto ai valori di *baseline*. Il segnale è stato poi rettificato per ottenere solo valori positivi della risposta e sottoposto ad uno *smoothing*. Le singole epoche sono state ispezionate manualmente per escludere la presenza di artefatti.

4.4.1 Quantificazione della Risposta di Startle

Per le analisi delle risposte di *startle* è stato utilizzato il software “*BrainVision Analyzer*” 2.01. Poiché l’analisi dello *startle* prevede l’esclusione delle non risposte (Blumenthal *et al.*, 2005), sono state incluse nell’*averaging* solo le epoche in cui erano presenti risposte di *startle*. La selezione di queste epoche è avvenuta mediante un concomitante utilizzo del metodo proposto da van Boxtel e colleghi (1993) e di un ispezione visiva. Questo metodo prevede che una volta calcolata la media e la deviazione standard dei valori della *baseline* pre-stimolo, si ha l’*onset* di una risposta quando lo scostamento dei valori post-stimolo è maggiore o uguale al valore medio pre-stimolo più 3 deviazioni standard dalla media della *baseline* in una finestra di latenza da 20 a 80 ms (Blumenthal *et al.*, 2005). Le epoche, così selezionate, sono state mediate e successivamente è stato individuato il picco di massima ampiezza in una finestra temporale compresa tra i 40-150 ms dopo la presentazione dello stimolo (Blumenthal *et al.*, 2005).

Il *dataset* dei valori delle risposte di *startle* è stato controllato per verificare la presenza di punteggi *outlayer*. Per ogni condizione è stato considerato *outlayer* un punteggio che superasse di ± 2 DS la media e tali valori sono stati in seguito esclusi dall’analisi. I valori di ampiezza presenti nel *dataset* sono stati sottoposti a trasformazione logaritmica per ridurre le anomalie che spesso si presentano nella distribuzione dei dati relativi allo *startle* (asimmetria e curtosi).

Inoltre è stato calcolato un ulteriore indice della reattività della risposta di *startle* definito pendenza (*slope*). La pendenza, espressa in radianti e poi convertita in gradi, è stata misurata come l'angolo che l'asse delle ascisse forma con la retta che congiunge l'*onset* della risposta di *startle* e il suo picco massimo (arcotangente).

4.5 Acquisizione ed elaborazione dell' EEG

In concomitanza alla registrazione EMG, è stato acquisito l'elettroencefalogramma (EEG) e l'elettroculogramma verticale (VEOG) in maniera continua utilizzando il sistema di amplificazione NuAmp DC (Neuroscan inc.) a 40 canali di registrazione, con un gain iniziale di 200, frequenza di campionamento di 1000 Hz e con un *notch filter* a 50 Hz. L'acquisizione dei dati è avvenuta mediante il software *NeuroScan Acquire v. 4.4* (2007). L'impedenza degli elettrodi è stata mantenuta al disotto dei 5 k Ω . L'EOG verticale (VEOG) è stato acquisito tramite l'applicazione di due elettrodi collocati al di sopra e al di sotto dell'occhio destro ed in seguito utilizzato per la correzione degli artefatti oculari. Il tracciato EEG è stato registrato in 22 siti disposti sullo scalpo (FP1, FP2, F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4, C3, Cz, C4, T3, CP3, CPz, CP4, T4, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2) tutti riferiti alla media dell'attività registrata sugli elettrodi posti sui lobi dell'orecchie (A1+A2/2), utilizzando una cuffia International Electrocap (Blom & Anneveld, 1982) a 40 elettrodi di stagno puro. In tale cuffia l'elettrodo di terra è collocato sulla cuffia, 10 mm anteriormente al sito Fz.

Il tracciato EEG è stato filtrato *offline* con un *low cut-off* ed un *high cut-off* rispettivamente di 0.1 e 20 Hz per i canali EEG e EOG. Successivamente il tracciato è stato scomposto in epoche discrete *single-trial* ed è stata applicata una *routine* di correzione degli artefatti oculari secondo il metodo proposto da Gratton, Coles e Donchin (1983). Un'epoca cominciava 150 ms prima dell'*onset* dello stimolo *pulse* e continuava per 850 ms. Tutte le epoche con un segnale di ampiezza maggiore di $\pm 80 \mu\text{V}$ sono state scartate. Prima della fase di *averaging* è stata applicata una correzione della *baseline* e del *trend* indotto dalla DC. Le forme d'onda medie hanno mostrato potenziali uditivi evocati composti da due componenti principali: N1 (108 ± 15 ms) e P2 (185.2 ± 2.76 ms) (BrainVision Analyzer, 2.01). Sono stati quindi individuati i picchi di tali componenti nelle finestre temporali che andavano per la N1 da 70 a 140 ms e per la P2

da 150 a 240 ms. Al fine di testare la relazione tra i circuiti neurali dell'ansia e della paura sono stati selezionati solo gli EEG privi di artefatti su tutti gli elettrodi registrati e sono stati individuati i generatori dei picchi delle componenti N1 e P2 mediante sLORETA (Pascual-Marqui, 2002).

4.6 PrePulse Inhibition

Il paradigma di *Prepulse Inhibition* si riferisce alla normale riduzione del riflesso di ammiccamento o *startle*, che si verifica quando ad un intenso stimolo provocatore (*pulse*), viene fatto precedere un pre-stimolo (*prepulse*), generalmente troppo debole per provocare una risposta di *startle*. Tale riduzione avviene se l'intervallo tra i due stimoli è compreso in uno spazio di tempo tra i 30 e i 500 ms (Graham, 1975). In questa ricerca sono quindi stati utilizzati tre ISI: 30, 60 e 120 ms. La PPI è stata calcolata come la percentuale di riduzione dell'ampiezza di picco della risposta allo stimolo *pulse-alone* all'interno dei *trial prepulse-pulse*, secondo la seguente formula (Heresco-Levy *et al.*, 2007):

$$PPI = \frac{(Ampiezza Pulse Alone) - (Ampiezza Prepulse_Pulse)}{Ampiezza Pulse Alone} * 100$$

4.7 Disegno sperimentale ed analisi statistiche

I dati sono stati confrontati mediante analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute, utilizzando il sistema di analisi statistica SAS (9.2). Per quanto riguarda l'EMG, sono state condotte analisi della varianza per l'indice PPI, per l'ampiezza di picco della componente elettromiografica, e per l'ampiezza della pendenza (*slope*) della risposta al *pulse* e al *prepulse* secondo un disegno che ha previsto 4 Blocchi (BL1, BL2, BL3, BL4) x 3 *trial* (ISI 30, 60 e 120) x Ampiezza/Slope EMG. Un secondo set di ANOVA ha poi previsto gli indici psicometrici misurati, come fattori *between subjects* (*High vs Low Anxiety*, *High vs Low Fear* e *High vs Low BIS/BAS*) e gli indici elettromiografici come variabili *within* secondo lo stesso disegno sperimentale.

In terzo luogo sono state condotte ANOVA anche per gli indici elettrofisiologici (ampiezza e latenza delle componenti N1 e P2) che hanno previsto un fattore tra i gruppi: livello della variabile personalità prescelta (*High vs Low Anxiety*, *High vs Low Fear* e *High vs Low BIS/BAS*) e tre fattori entro i gruppi: 4 x Blocco (BL1, BL2, BL3, BL4), 3 x Trial (ISI-30, ISI-60, ISI-120) e 6 x Sito di registrazione (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz). Il livello di significatività delle F è stato corretto, quando occorreva, utilizzando l'epsilon di Huynh-Feldt (1970). I confronti *post hoc* sono effettuati mediante test t di Student ed è stata considerata significativa una probabilità al di sotto dello 0.05. Sono state eseguite inoltre analisi correlazionali, r di Pearson, tra le variabili di personalità misurate dai questionari somministrati, gli indici elettromiografici relativi allo *startle* e alla *Prepulse Inhibition* e gli indici elettrofisiologici. Infine sono state analizzate le differenze di attivazione delle aree cerebrali nei soggetti divisi per il livello di ansia e paura (*High vs Low*) mediante il test t di Student interno al software sLORETA.

4.8 Risultati

4.8.1 Risultati correlazionali

Le analisi correlazionali effettuate tra gli indici misurati dai differenti questionari hanno esibito pattern di correlazione attesi per quanto riguarda le interazioni tra la BIS/BAS Scale e l'ansia di tratto misurata dallo STAI-Y2 (v. Tab. 2). Alti punteggi del BIS hanno correlato fortemente con alti punteggi di ansia ($r= 0.49$, $p<.0001$) mentre come ci si attendeva ciò non è avvenuto per alti punteggi di BAS. Le analisi hanno mostrato, a dispetto delle aspettative che il questionario FSS (FSS Tot) correlava significativamente con lo STAI-Y2 ($r= 0.50$, $p<.0001$). Al fine di valutare quindi un costrutto psicometrico di paura (*Fear*) che fosse distinto dalla componente di ansia

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 BAS									
2 BIS	-0.047								
3 FSS Tot	0.189	***0.531							
4 FSS Social Anx	0.194	***0.501	***0.834						
5 FSS Agora	0.237	*0.302	***0.660	**0.430					
6 FSS Injury	0.111	**0.367	***0.799	***0.570	***0.555				
7 FSS Sex	0.047	**0.407	***0.741	***0.605	**0.386	**0.492			
8 FSS Animal	-0.102	0.257	0.473	*0.293	0.230	0.161	**0.435		
9 STAI-Y2	0.089	**0.486	**0.497	***0.634	0.248	**0.388	0.171	0.043	
10 Fear	0.078	0.423	***0.823	0.578	***0.717	***0.526	***0.786	***0.755	0.202

* p < .05 ** p < .01 *** p < .0001

TABELLA 2 Matrice di correlazione dei questionari di Personalità

è stata creata una nuova scala di *Fear* che comprendesse solo quelle sottoscale non correlate con l'ansia (FSS Agora, FSS Sex e FSS Animal). Questo nuovo indice denominato "*Fear*" una volta reinserito nella matrice di correlazioni non ha mostrato relazioni significative con l'ansia. Tale indice è stato quindi utilizzato per valutare l'impatto del livello di paura sugli indici elettromiografici ed elettroencefalografici.

Le analisi di correlazione tra gli indici psicometrici e gli indici EMG non hanno mostrato relazioni significative ad eccezione di un'unica relazione significativa tra la PPI indotta dall'ISI 30 e il livello di *Fear*. Le analisi hanno mostrato una correlazione negativa significativa tra questi due indici ($r = -0.372$, $p < .01$) nella direzione di una riduzione della percentuale di inibizione all'aumentare del punteggio di *fear* per l'ISI 30. Né l'ampiezza dello *startle* al *pulse alone* né la PPI per gli altri ISI hanno mostrato correlazioni significative con le variabili di personalità.

Per quanto riguarda le correlazioni tra le ampiezze delle componenti N1, P2 e variabili di personalità, sia nel *trial pulse alone* che nella PPI, le matrici sono riportate in tabella 3, 4A e 4B.

	BAS	BIS	STAI-Y2	Fear
<i>Pulse Alone</i>				
Ampiezza N100				
Fz	-0.197	-0.248	-0.150	-0.226
FCz	-0.236	-0.098	-0.109	-0.167
Cz	-0.239	0.069	-0.019	-0.069
CPz	*-0.283	0.032	-0.015	-0.135
Pz	-0.251	0.006	-0.013	-0.161
Ampiezza P200				
Fz	-0.124	-0.035	0.024	*-0.299
FCz	-0.164	-0.117	-0.002	*-0.307
Cz	-0.198	-0.068	-0.010	-0.236
CPz	-0.197	-0.076	-0.030	-0.260
Pz	-0.182	-0.105	-0.052	-0.241

TABELLA 3 Correlazioni tra variabili di personalità e ampiezza delle componenti N1 e P2 nei *trial Pulse Alone*. Siti della linea mediana (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz).

	BAS	BIS	STAI-Y2	Fear
Ampiezza N100				
SITO Fz				
PPI 30	0.135	0.186	0.183	-0.122
PPI 60	0.241	*0.286	*0.352	-0.023
PPI 120	0.031	0.032	-0.030	*-0.317
SITO FCz				
PPI 30	-0.113	-0.162	-0.012	0.067
PPI 60	0.001	-0.143	-0.001	0.034
PPI 120	-0.060	-0.135	-0.026	-0.147
SITO Cz				
PPI 30	-0.091	-0.138	-0.020	0.092
PPI 60	-0.033	-0.090	-0.021	0.116
PPI 120	-0.113	-0.153	-0.045	-0.025
SITO CPz				
PPI 30	-0.098	-0.135	-0.028	0.095
PPI 60	0.015	-0.141	-0.103	0.040
PPI 120	-0.109	-0.156	-0.061	-0.008
SITO Pz				
PPI 30	-0.207	0.151	-0.189	-0.081
PPI 60	-0.143	0.201	-0.119	-0.105
PPI 120	-0.246	0.072	-0.104	-0.028

* p<.05

TABELLA 4A. Correlazioni tra variabili di personalità e percentuale di PPI della componente N100. Siti della linea mediana (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) e ISI 30 (PPI 30), ISI 60 (PPI 60) e ISI 120 (PPI 120).

In particolare i risultati mostrano, nei *trial pulse alone*, una correlazione negativa significativa tra il livello di BAS e l'ampiezza di picco della N100 sul sito CPz ($r=-0.28$, $p<.05$; v. Tab. 3). Inoltre, sempre restando nell'ambito dei *trial pulse alone*, i punteggi nella dimensione di *Fear* hanno correlato negativamente in maniera significativa con

l'ampiezza della componente di picco P2 nei siti frontali Fz e FCz (rispettivamente $r=0.29$ e $r= -0.3$, per entrambi $p<.05$; v. Tab. 3).

	BAS	BIS	STAI-Y2	Fear
Ampiezza P200				
SITO Fz				
PPI 30	0.079	0.000	0.028	-0.027
PPI 60	*0.308	-0.090	-0.046	0.104
PPI 120	*0.303	-0.042	0.005	0.037
SITO FCz				
PPI 30	-0.096	-0.021	0.046	-0.050
PPI 60	0.145	-0.163	-0.109	0.214
PPI 120	0.007	0.025	0.122	0.121
SITO Cz				
PPI 30	-0.196	-0.001	0.094	-0.135
PPI 60	0.112	-0.080	0.033	0.199
PPI 120	-0.076	0.035	0.162	0.043
SITO CPz				
PPI 30	-0.119	-0.002	0.139	-0.158
PPI 60	0.147	0.021	0.136	0.194
PPI 120	-0.115	0.109	0.225	-0.030
SITO Pz				
PPI 30	-0.116	-0.020	0.124	-0.202
PPI 60	0.146	-0.136	0.010	0.100
PPI 120	-0.147	0.063	0.159	-0.092

* $p<.05$

TABELLA 4B. Correlazioni tra variabili di personalità e percentuale di PPI della componente P200. Siti della linea mediana (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) e ISI 30 (PPI 30), ISI 60 (PPI 60) e ISI 120 (PPI 120).

Anche l'indice di PPI ha mostrato alcune correlazioni significative con le variabili di personalità (v. Tab. 4A e 4B). In particolare la riduzione di ampiezza della N1 a seguito della presentazione del *prepulse* all'ISI 60 ha correlato positivamente, sul sito di registrazione Fz, con il livello del BIS e dell'ansia di tratto (STAI-Y2) (rispettivamente $r=0.28$ e $r=0.35$, per entrambi $p<.05$). Inoltre, sempre su Fz, l'ISI 120 ha mostrato una correlazione negativa significativa con la variabile *Fear* ($r=-0.32$, $p<.05$). Infine, per quanto riguarda la componente P2, sempre sul sito Fz, i risultati hanno mostrato una correlazione positiva significativa per gli ISI 60 e 120 con il livello del BAS (rispettivamente $r=0.31$ e $r=0.30$, per entrambi $p<.05$).

4.8.2 Risultati ANOVA EMG

L'analisi della varianza effettuata sui *trial Pulse Alone* dei quattro blocchi sperimentali somministrati, ha mostrato un effetto significativo del Blocco ($F_{(3,120)} = 28.94$, $p <.0001$) nella direzione di una riduzione progressiva dell'ampiezza della risposta ($BL1 > BL2 > BL3 > BL4$; v. Fig. 14).

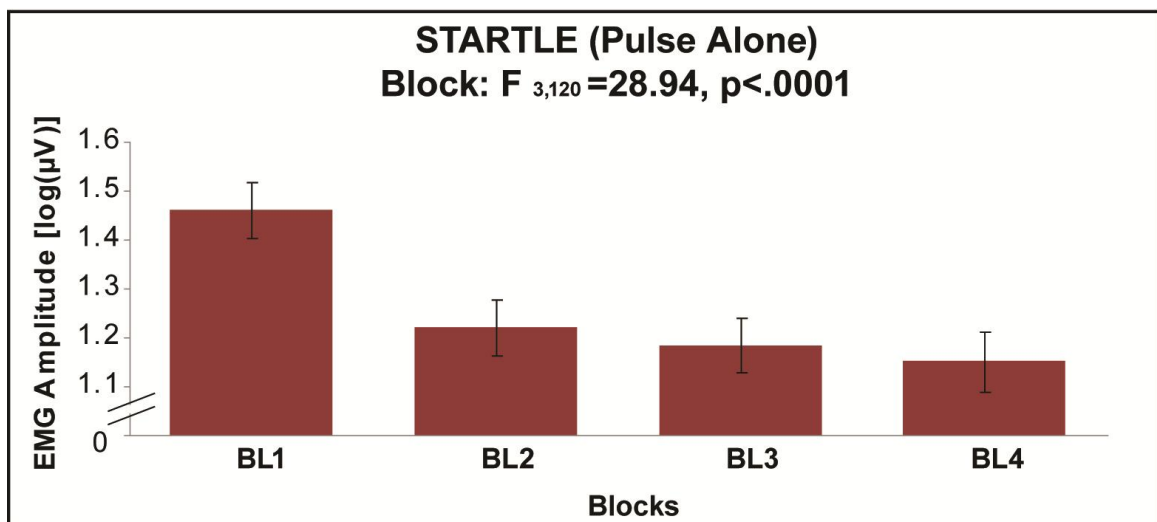


FIG. 14

In linea con i risultati previsti dall'applicazione del paradigma di PPI, l'ANOVA effettuata su i Blocchi 2 e 3 per i *trial* PPI ISI 30, 60 e 120 hanno mostrato che l'inibizione della risposta di *startle* è stata significativamente maggiore per l'ISI 120

($F_{(2,80)} = 5.60$, $p < .01$) delineando un progressivo aumento di tale percentuale al crescere dell'intervallo inter-stimolo (ISI 120 > ISI 60 > ISI 30; v. Fig. 15 e 16).

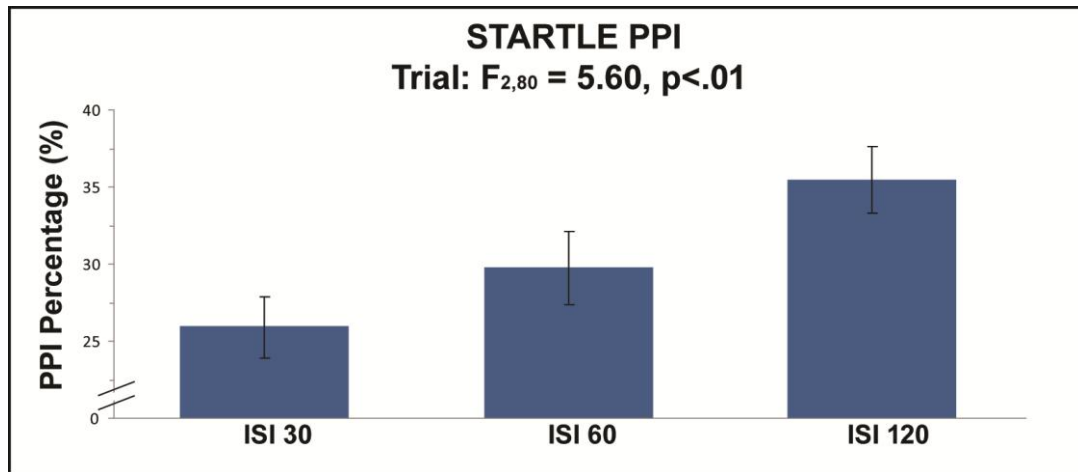


FIG. 15

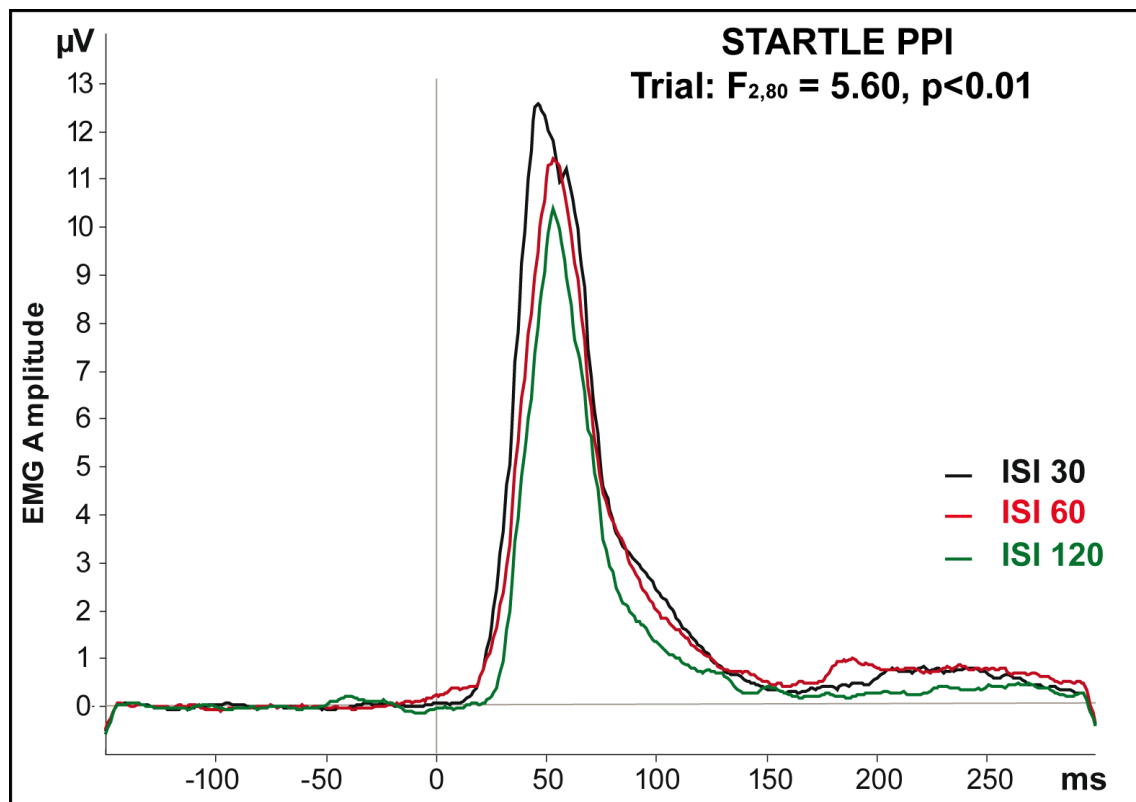


FIG. 16

Delle variabili di personalità sottoposte ad analisi della varianza, solo il livello di ansia (*High vs Low*) ha mostrato un effetto principale sull'ampiezza della risposta di *startle* ($F_{(1,44)} = 6.63$, $p < .02$; v. Fig. 17) e della sua reattività (*slope*; $F_{(1,44)} = 8.17$, $p < .01$). I soggetti con alti livelli di ansia confrontati con bassi livelli, mostrano sia maggiori ampiezze che una maggiore “ripidità” della risposta (v. Fig. 17).

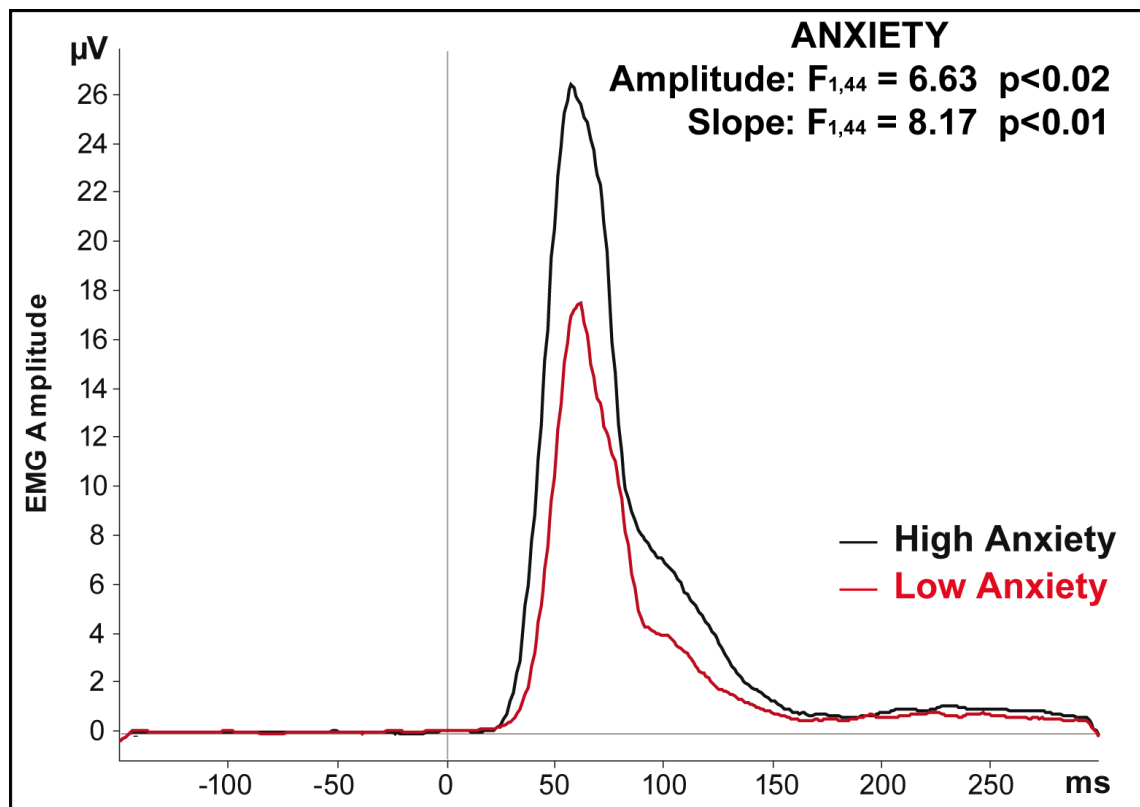


FIG. 17

Né il livello delle variabili BIS e BAS né la Fear hanno mostrato modulazioni significative di questa risposta.

4.8.3 Risultati ANOVA AEP

Le analisi condotte sui potenziali uditivi evocati (AEPs) hanno mostrato un effetto significativo del blocco su entrambe le componenti (rispettivamente **N1**: $F_{(3,120)} = 6.09$, $p < .001$ e **P2**: $F_{(3,120)} = 2.77$, $p < .05$), nella direzione di una riduzione di ampiezza della N1 e della P2 attraverso i blocchi (**N1**: $BL1 > BL2 > BL3 > BL4$; **P2**: $BL1=BL2 > BL3=BL4$; v. Fig. 18). Si è rilevato un classico effetto significativo del Sito di registrazione ($F_{(4,160)} = 28.19$, $p < .0001$) ed una interazione significativa Blocco x Sito di registrazione ($F_{(12,480)} = 3.38$, $p < .02$) per la componente N1 che mostra come la riduzione di ampiezza di questa componente tra i blocchi, sia avvenuta maggiormente sui siti fronto-centrali dello scalpo (FCz e Cz).

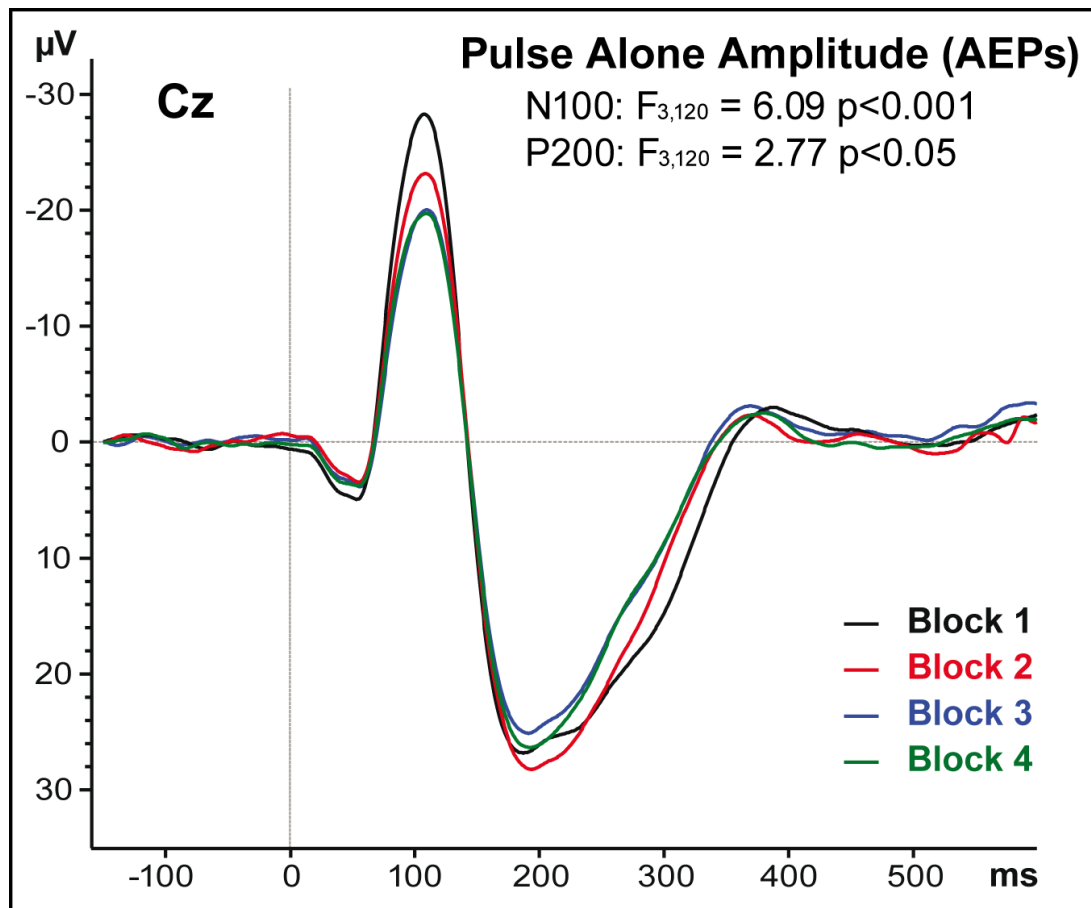


FIG. 18

Le analisi hanno inoltre mostrato che il paradigma della *Prepulse Inhibition* (PPI) ha modulato significativamente entrambe le componenti N1 e P2 degli AEP. Sia per la N1 che per la P2 risulta infatti una significativa riduzione di ampiezza (**N1**: $F_{(2,80)} = 9.70$, $p < .001$; **P2**: $F_{(2,80)} = 6.74$, $p < .01$) che ha raggiunto la sua inibizione massima nell'ISI 120 (ISI 120 > ISI 60 > ISI 30; v. Fig. 19).

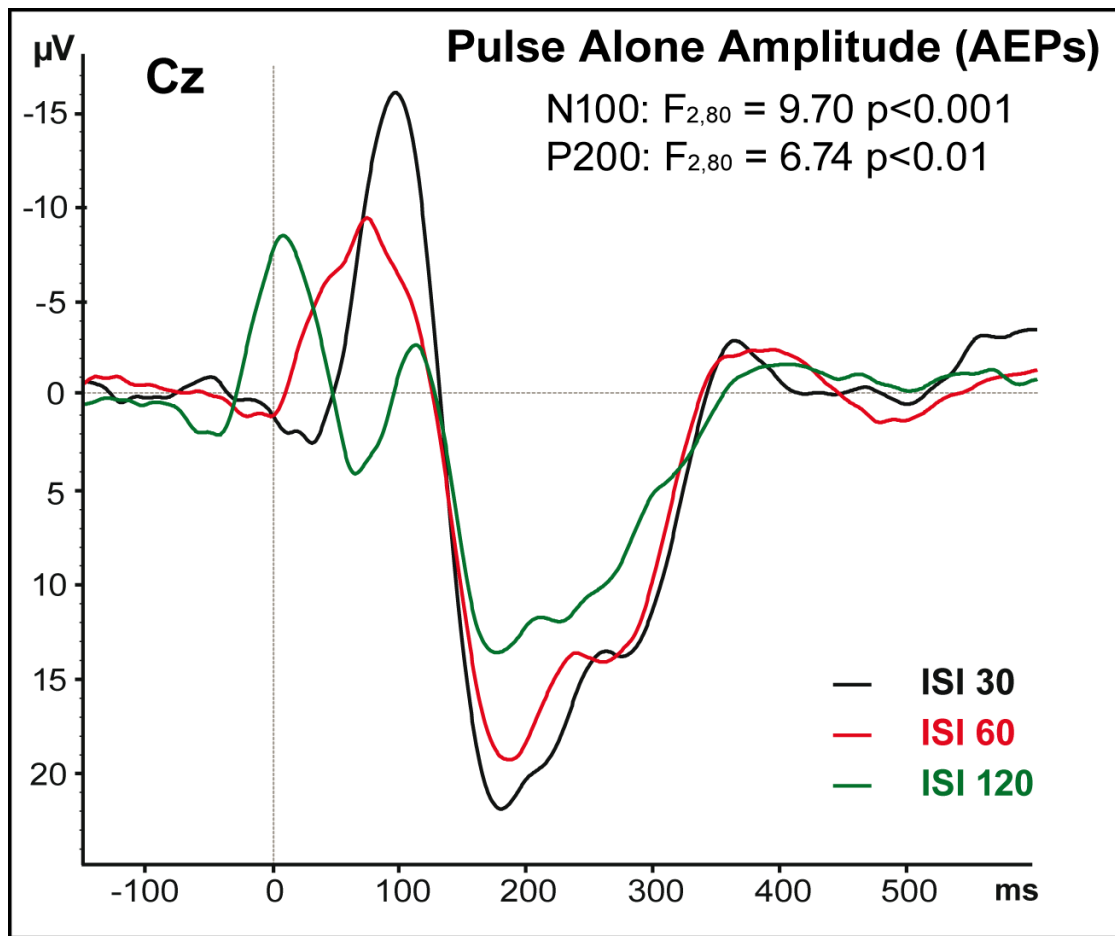


FIG. 19

Per quanto riguarda l'influenza della variabili di personalità, una prima analisi effettuata sui soggetti suddivisi per il livello della variabile BAS (*High vs Low*), ha mostrato un effetto principale nella modulazione dell'ampiezza della componente N1 ($F_{(1,40)} = 4.52$, $p < .05$; v. Fig. 20) nei *trial pulse alone*. I soggetti con alti livelli di BAS riportano ampiezze di picco N1 significativamente minori in confronto ai soggetti con bassi livelli

di BAS. Le analisi effettuate sulla componente P2 in queste classi di soggetti non ha raggiunto alcuna significatività. Il livello del BIS (*High vs Low*) non ha mostrato modulazioni significative delle componenti N1 e P2 dei potenziali uditivi.

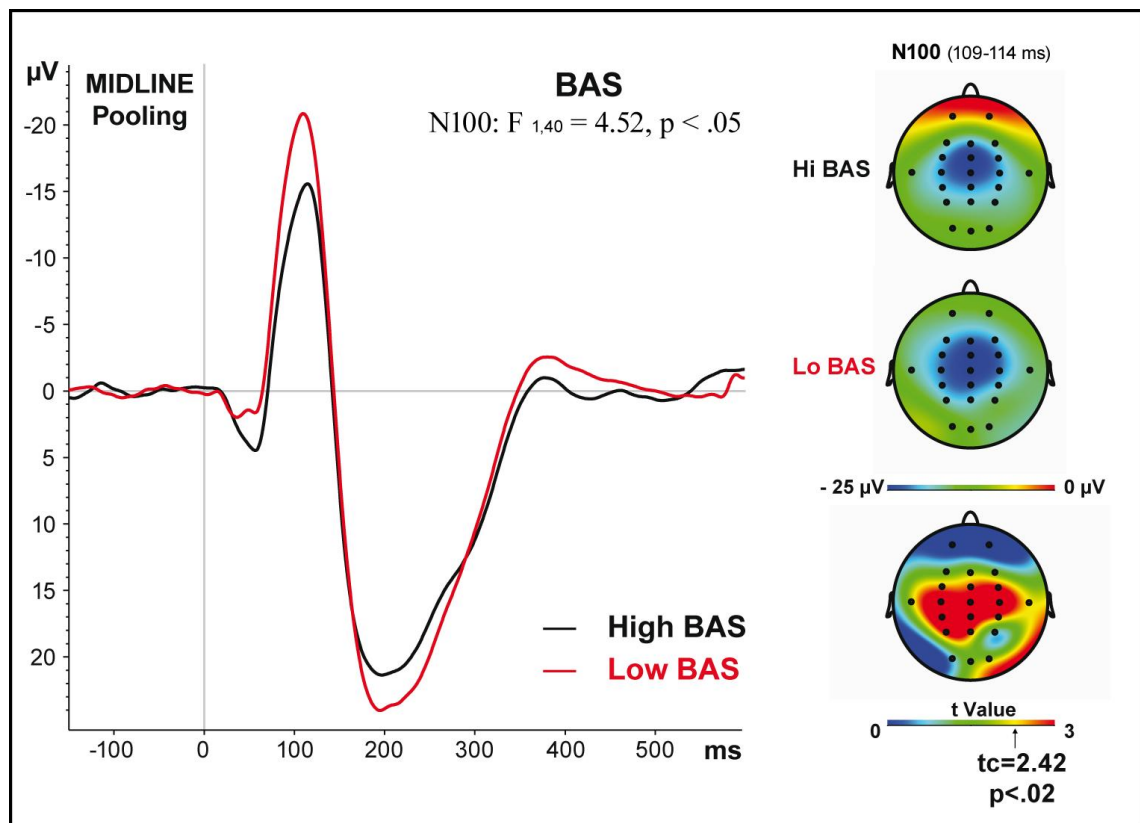


FIG. 20

Un secondo set di analisi ha previsto una suddivisione del campione per il livello della variabile *Fear* (*High vs Low*) e l'ANOVA ha mostrato un effetto principale di questa variabile sull'ampiezza della componente P2 degli AEPs ($F_{(1,44)} = 5.01, p < .05$; v. Fig. 21), nella direzione di una riduzione significativa dell'ampiezza di picco di questa componente nei soggetti che hanno riportato alti livelli di paura (*High Fear*). Nessuna differenza significativa per questi soggetti è stata riscontrata sulla componente N1.

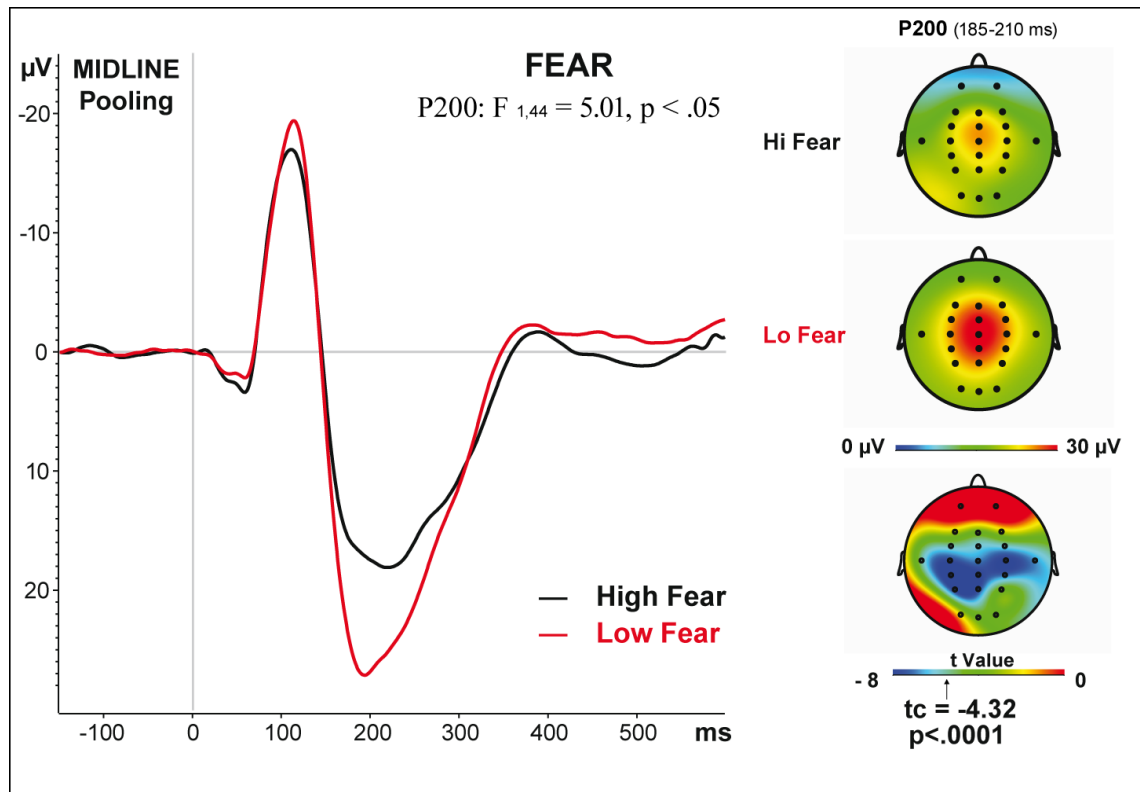


FIG. 21

Per quanto riguarda invece il livello di ansia (*High vs Low*) l'ANOVA ha mostrato un'interazione significativa Ansia x Blocco x Sito di registrazione, nei *trial Pulse Alone*, per la componente N1 del potenziale ($F_{(12,528)} = 1.80, p < .05$; v. Fig. 22 A e B). Le analisi *post hoc* effettuate con il test t di Student mostrano che le differenze tra alti e bassi ansiosi risiedono principalmente nel confronto tra il Blocco 1 e gli altri blocchi, in particolar modo nei siti fronto-centro-parietali (FCz, Cz, CPz). Pur mostrando un pattern di abituaione, la forte attivazione della N1 mostrata dai soggetti con alti livelli di ansia al Blocco 1, ha creato tali differenze significative rispetto agli altri blocchi. Sebbene tale forte attivazione non abbia prodotto una differenza significativa diretta tra alti e bassi ansiosi, dal grafico si evince comunque un trend nella direzione di una maggiore ampiezza di tale componente, soprattutto nel Blocco 1 (*novelty*), nei soggetti alti ansiosi.

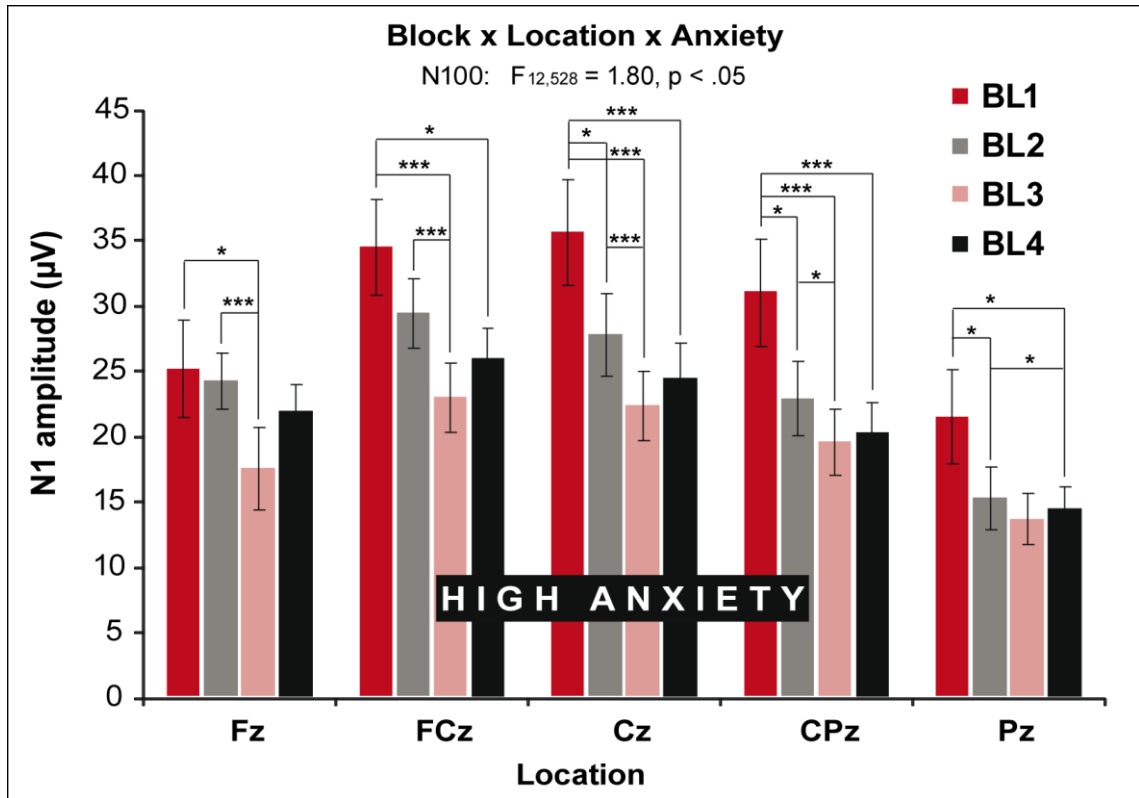


FIG. 22 A (***) $p < .001$, (***) $p < .01$, (*) $p < .05$)

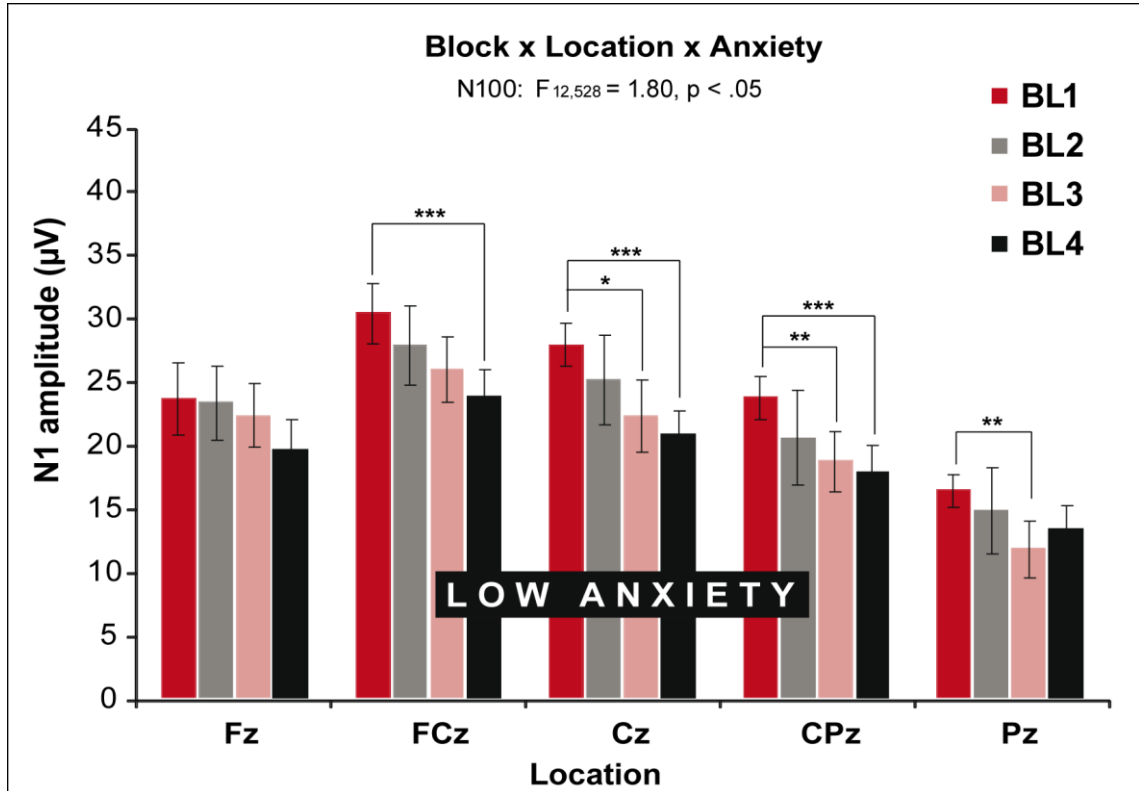


FIG. 22 B (***) $p < .001$, (***) $p < .01$, (*) $p < .05$)

4.8.4 Risultati localizzazione

Al fine di verificare l'ipotesi che alla base dei meccanismi che generano comportamenti ansiosi e di paura vi siano differenti circuiti neuronali, gli elettroencefalogrammi del campione sperimentale sono stati inseriti nel software sLORETA per individuare i generatori ipotetici delle componenti N1 e P2 dei potenziali uditivi evocati dalla risposta di allerta. Una volta trasformati, i dati sono stati sottoposti ad una differenza tra le classi di soggetti rispettivamente per il livello di ansia e di paura (*High vs Low*).

Le analisi statistiche di tali differenze sono state effettuate mediante il test t di Student interno al software sLORETA. I risultati mostrano una prima differenza significativa nel confronto tra soggetti *High vs Low Fear* che ricade nel *timeframe* della latenza della N1 (100 ms, $t=5.92$, $t_{crit}=4.93$; v. Tab. 5 e Fig. 23). Tale differenza mostra una maggiore attivazione dell'Insula destra (BA13) nei soggetti *High Fear* se confrontati con i *Low Fear*. Una seconda differenza significativa, riportata dal t test effettuato per queste due classi di soggetti, ricade invece nel *timeframe* di latenza della P2 (186 ms, $t=5.49$, $t_{crit}=4.83$; v. Tab. 6 e Fig. 24) e mostra una maggiore attivazione del giro precentrale del lobo frontale (BA6) nei soggetti *High Fear* se confrontati con i *Low Fear*. Nel confronto tra soggetti *High vs Low Anxiety*, il t test ha mostrato due differenze significative nel *timeframe* di latenza della P2 (176 ms; $t=5.25$ e $t=-4.83$, $t_{crit}=4.71$; v. Tab. 7 e Fig. 25) nella direzione di una maggiore attivazione del precuneo sinistro (BA19) e una minore attivazione del giro mediale frontale (BA9) nei soggetti alti ansiosi.

Lobe	Structure	Brodmann area	T Value*	X	Y	Z
Sub-lobar	Insula	13	5.89	35	-28	20
		13	5.88	35	-33	20
		13	5.74	40	-28	20
		13	5.70	35	-28	15
		13	5.66	40	-33	20
		13	5.65	30	-33	20
		13	5.60	30	-28	20
Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus	41	5.54	35	-33	15
Temporal Lobe	Transverse Temporal Gyrus	41	5.38	40	-33	15
Temporal Lobe	Insula	41	5.04	45	-24	15
Parietal Lobe	Postcentral Gyrus	2	4.95	40	-28	29

* T crit.= 4.93, p<.01

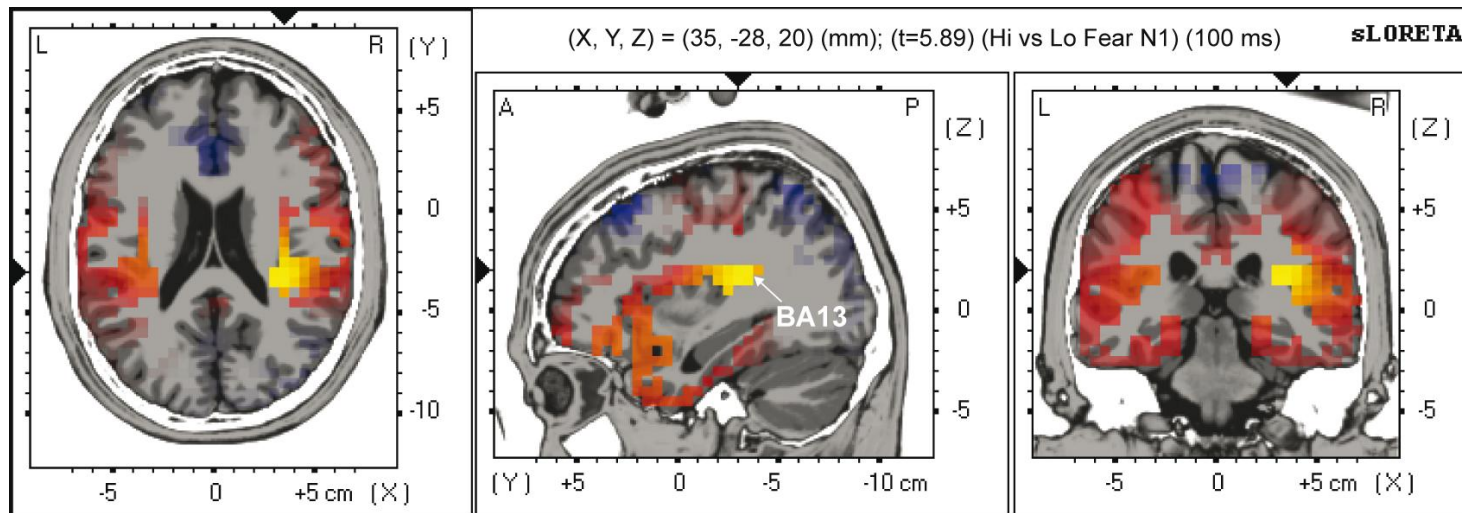


TABELLA 5 e FIG. 23

Lobe	Structure	Brodmann area	T value*	X	Y	Z
Frontal Lobe	Precentral Gyrus	6	5.49	-59	-8	37
		6	5.43	-54	-3	37
		6	5.40	-54	-3	32
		6	5.34	-59	-3	32
		6	5.32	-50	-8	33
		6	5.26	-50	-3	32
		6	5.19	-54	-3	42
		6	5.15	-54	2	37
Frontal Lobe	Precentral Gyrus	4	5.32	-59	-13	37
		4	5.29	-54	-13	37
		4	5.20	-54	-13	33
Parietal Lobe	Postcentral Gyrus	3	4.94	-54	-12	42

* T crit. = 4.83, p<.01

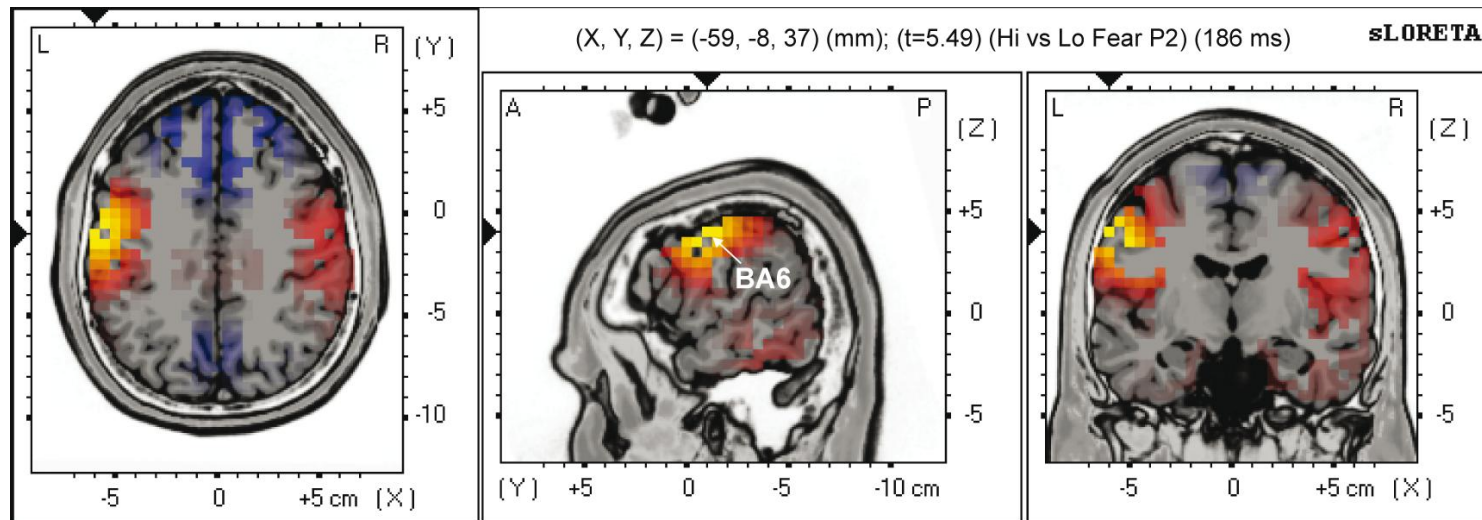


TABELLA 6 e FIG. 24

Lobe	Structure	Broadman Area	T value*	X	Y	Z
Parietal Lobe	Precuneus	19	5.25	-25	-85	35
		19	5.12	-30	-85	35
		19	5.11	-30	-85	40
		19	5.10	-25	-80	35
		19	5.05	-20	-85	35
		19	5.01	-20	-80	35
		19	4.99	-25	-85	40
	Precuneus	7	4.93	-15	-80	35
		7	4.90	-15	-75	35
	Occipital Lobe	Cuneus	19	5.14	-25	-90
7			4.86	-15	-75	30
Cuneus		7	4.85	-20	-80	30
Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus	9	-4.83	20	30	30

* T crit= 4.71, p<.01

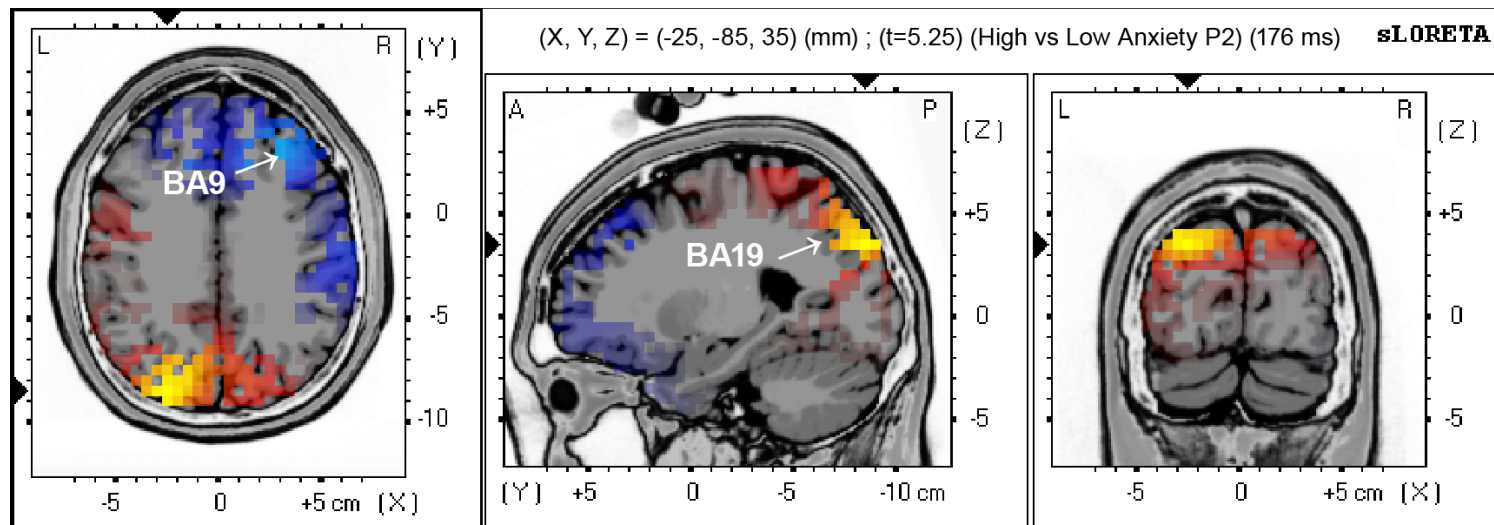


TABELLA 7 e FIG. 25

4.9 Discussioni

Come è possibile immaginare una adeguata percezione degli stimoli pericolosi risulta particolarmente importante ai fini dell'adattamento, tale meccanismo di selezione e discriminazione degli stimoli, chiamato *sensory gating*, può essere efficacemente valutato attraverso lo studio di risposte riflesse di orientamento ed evitamento. La riduzione nell'ampiezza dello *startle* e la riduzione delle componenti N1 e P2 nei diversi ISI, in accordo con numerose ricerche (v. ad. Es. Perlstein, 2001), mostrano un *gating* senso-motorio integro nei soggetti di questa ricerca. Nello specifico l'effetto principale del Blocco per la risposta EMG ha confermato il dato atteso dell'abituazione a cui è soggetta tale risposta fisiologica. I risultati relativi alla percentuale di PPI hanno mostrato che vi è una modulazione della risposta di *startle* per tutti i soggetti in accordo con i risultati ottenuti in altri studi riportati in letteratura (v. ad es. Braff *et al.*, 2001; Corr, Tynan, & Kumari, 2002), indipendentemente dalle differenze nei tratti temperamentali presi in considerazione. Tale paradigma infatti ha prodotto una percentuale maggiore di PPI nella condizione di maggiore ISI (120). Di particolare rilevanza, data la scarsità di lavori che hanno messo in relazione la modulazione della risposta fisiologica di *startle* con gli indici elettrofisiologici, è il risultato della modulazione delle componenti degli AEP rispetto alla manipolazione dell'ISI. Tale dato conferma quanto asserito da Perlstein e collaboratori (2001), circa la connessione tra meccanismi di proiezione corticale e risposte riflesse. L'inibizione di tali risposte non deriverebbe quindi da meccanismi periferici ma da un controllo pre-attentivo centrale che operando una selezione dello stimolo *prepulse* permette una corretta attenuazione della risposta di *startle*.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti per gli indici elettrofisiologici e le variabili di personalità, la correlazione tra l'ampiezza della N100 e i livelli di BAS potrebbe indicare un innesco deficitario delle risorse attentive negli alti impulsivi. La riduzione significativa dell'ampiezza della N100 mostrata dall'ANOVA per gli alti impulsivi, potrebbe quindi indicare che in tali soggetti (BAS+) è avvenuta una valutazione superficiale ed inadeguata di uno stimolo potenzialmente nocicettivo. Questa riduzione di ampiezza è stata rilevata in diversi studi su pazienti bipolari nei quali l'impulsività gioca un importante ruolo negli episodi maniacali. In accordo con tali

ricerche (Lijffijt *et al.*, 2009; Lijffijt *et al.*, 2009; Swann, 2010), dove viene evidenziato il ruolo della N100 nell'innescare dell'attenzione e della P200 nell'allocatione delle risorse attentive, questo dato potrebbe supportare l'ipotesi di un deficit nel *gating* sensoriale di questi individui.

Nella quotidianità ognuno di noi sperimenta emozioni negative quali ansia, stress, paura. L'ansia e la paura possono essere generalmente distinte partendo dal presupposto che la paura è una risposta emotiva ad un pericolo o ad una minaccia, mentre l'ansia è un'apprensione per un pericolo imminente in generale sconosciuto. Tali dimensioni rivestono una funzione fondamentale perché sono alla base dei meccanismi difensivi, il problema sorge quando tali stati emotivi costituiscono impedimenti al normale svolgimento della vita quotidiana e diventano fattori invalidanti per la persona fino a peggiorare la qualità della vita (v. ad es. Palomba & Stegagno, 2004). Uno degli scopi del presente studio è stato appunto quello di valutare in maniera separata tali dimensioni. A tal fine, per misurare la paura è stata utilizzata la *Fear Survey Schedule* di Wolpe e Lang (FSS, 1964; 1977), che si è però rivelato uno strumento non del tutto valido per misurare specificatamente un indice stabile di stili fobici. Come riportato da altri autori (v. ad es. Sanavio, 1985) questa scala è prevalentemente un inventario delle paure che si limita a fornire un elenco di varie fobie al quale l'individuo deve assegnare un punteggio rilevante. Questo dato è stato confermato dalle analisi correlazionali condotte su gli indici psicometrici che hanno mostrato una forte correlazione tra il punteggio totale ottenuto alla FSS e il punteggio dello STAI. Come è possibile evidenziare dalla tabella delle correlazioni (v. Tab. 2) si è scelto di creare un nuovo indice di *fear* composto dalle scale che non correlavano con lo STAI al fine di escludere il fattore ansia dalla dimensione di paura. Questo nuovo indice *fear* ha mostrato un'interessante correlazione con l'inibizione indotta dal paradigma PPI sull'ampiezza della N100. Ad alti punteggi *fear* corrispondeva una minore percentuale di inibizione, riconducendo tale risultato a riprova di un *gating* sensoriale deficitario in questi soggetti. A supporto di questo dato inoltre, negli stessi soggetti, le ANOVA hanno mostrato una riduzione significativa dell'ampiezza della P200. Tale riduzione di ampiezza potrebbe indicare in questi soggetti, una scarsa capacità di allocare le risorse attentive, in accordo con quanto sopra descritto.

Tra le variabili di personalità, l'ansia è l'unica dimensione che sembra aver influenzato il normale andamento della PPI. Tali risultati hanno mostrato un pattern di risposte alterato nei soggetti ansiosi. Come mostrano le correlazioni infatti, nei soggetti altamente ansiosi, la maggiore inibizione della N100 è avvenuta in corrispondenza dell'ISI 60 rispetto all'ISI 120. Anche questo risultato può essere ricondotto ad un deficit, come per gli alti impulsivi, nell'attivazione dell'attenzione. A supporto di questa ipotesi, l'interazione tra l'ansia, i blocchi e i siti di registrazione ottenuta nell'ANOVA, mostra in questi soggetti una N100 più ampia e quindi un innesco quasi nevrotico di tali risorse. Come mostra questa interazione, tale differenza nell'ampiezza della N100 si è riscontrata principalmente nel primo blocco ad indicare probabilmente una maggiore sensibilità di questi soggetti rispetto alla stimolo nuovo ed inatteso. D'altro canto la presentazione di stimoli in un contesto aspecifico sembra però aver favorito uno stato di ansia generalizzato derivato da tale aspettativa incerta. Questo si rifletterebbe nella maggiore ampiezza della risposta di *startle* riscontrata nei soggetti con alti livelli di ansia piuttosto che lo stesso potenziamento della risposta che non è avvenuto per gli alti fobici. Da questo è possibile affermare che mentre la paura necessita di un oggetto specifico, lo stile ansioso è invece contraddistinto da un attivazione anticipatoria aspecifica. Inoltre per quanto riguarda gli stili fobici, la mancanza di un fenomeno di potenziamento della risposta di allerta, come riscontrato in numerose ricerche, potrebbe essere attribuito, in relazione all'assenza dell'oggetto specifico pauroso, alla mancanza di una reale distanza difensiva da valutare (MacNaughton & Corr, 2004).

Nell'ottica di questo modello teorico, le ipotesi di ricerca erano volte a verificare l'influenza del sistema BIS, deputato alla regolazione dell'*arousal* e dello stato di ansia (Gray & MacNaughton, 2000), sulla risposta di *startle*. La mancanza di tali risultati significativi, rispetto a questo costrutto può essere ancora una volta dovuta all'assenza di un contesto a valenza emozionale, quale può essere la presentazione di immagini spiacevoli concomitante ad un suono potenzialmente nocivo. Questo diverso paradigma sperimentale, in mancanza di un reale contesto, potrebbe non aver generato una situazione conflittuale che avrebbe richiesto l'attivazione di tale sistema (*conflict monitoring*).

Per ciò che concerne la localizzazione dei generatori alla base dei meccanismi che sottintendono le dimensioni di ansia e paura, l'utilizzo di sLORETA ha mostrato nei

soggetti altamente paurosi, una maggiore attivazione dell'Insula destra (BA13), una regione strettamente connessa, da un punto di vista funzionale, all'amigdala. Tale attivazione è risultata nella finestra temporale del picco della N1. Questo risultato rifletterebbe quindi che un aumento dell'attività del generatore probabile della componente N1, possa essere implicato nell'attivazione del sistema di attacco/fuga in risposta ad uno stimolo minaccioso (LeDoux, 1998). Secondo LeDoux (1998) l'amigdala, all'interno di un circuito neurale che riceve afferenze dai nuclei sensori del talamo, proietterebbe al nucleo centrale e ai gangli della base. Proprio il nucleo centrale sembrerebbe essere implicato nel controllo della preparazione della risposta difensiva, come riscontrato in diverse ricerche (v. ad es. Angrilli *et al.*, 1996). La concomitante attivazione delle aree pre-motorie in relazione ad una ridotta ampiezza della P2 nei soggetti con alti punteggi di *Fear*, potrebbe quindi riflettere un processamento incompleto dello stimolo a cui seguirebbe una mancata estinzione della risposta emotiva (Wessa, Karl & Flor, 2005). La maggiore attivazione di questo probabile generatore della componente P2, osservato principalmente nella corteccia motoria sinistra (BA6), può essere quindi indicativo dell'influenza che uno stato di forte emotività gioca sui circuiti della programmazione motoria (v. ad es. Pissioti *et al.*, 2003).

Di contro le analisi di localizzazione effettuate per i livelli di ansia hanno mostrato una maggiore attivazione dell'area del precuneo nell'emisfero sinistro (BA19) nei soggetti alti ansiosi. Un pattern simile di attivazione nelle regioni posteriori mediali, quali il precuneo e la corteccia cingolata posteriore, sembra essere maggiormente associato a stati cerebrali di attesa e a funzioni riflesse (Gusnard & Raichle, 2001), ovvero un processamento dell'informazione più passivo e decentrato, molto simile ad un stato cerebrale meno coinvolto nella situazione oppure eccessivamente motivato dal bisogno di monitorare stimoli interni od esterni potenzialmente minacciosi (Frewen, Dozois & Lanius, 2008). A conferma di ciò è stato riscontrato, in pazienti con diagnosi di PTSD, una iperattività nel processamento di stimoli a valenza emotiva a carico di aree quali l'amigdala, il giro paraippocampale, l'Insula, il lobo parietale inferiore, il giro del cingolo mediale e il precuneo (per una rassegna v. Etkin & Wager, 2007). Studi di neuroimmagine suggeriscono che le strutture corticali della linea mediana, incluse la parte ventrale e dorsale della corteccia anteriore cingolata e della corteccia prefrontale

mediale, la corteccia cingolata posteriore e il precuneo, sono simultaneamente coinvolte in un processamento dell'informazione autoriferito (per una rassegna v. Northoff *et al.*, 2006). Infine in tali soggetti si è riscontrata una minore attivazione nell'area del giro mediale frontale (BA9). La minore attivazione di questa regione come parte di un *network* frontale coinvolto nell'inibizione della risposta (Talati, A. & Hirsch, J., 2005; Rubia *et al.*, 2003; Menon *et al.*, 2006), potrebbe indicare che anche per questi soggetti, come per i soggetti fobici, vi sia stata un sopravvalutazione della minacciosità dello stimolo che ha portato ad una mancata attivazione di quei processi legati ad una corretta modulazione della risposta.

4.10 Conclusione

In conclusione i dati presentati mostrano come l'utilizzo concomitante dell'EMG e degli AEPs possano meglio far luce sui meccanismi coinvolti nel processamento dell'informazione sensoriale. A questo si affianca uno studio delle dimensioni di personalità principalmente coinvolte nelle risposte difensive quali la risposta di allerta. Ciò ha permesso di verificare che alcuni tratti temperamentali possono influenzare i pattern di risposta attesi generando risposte inadeguate e deficitarie, nonostante l'assenza di uno specifico contesto a valenza emotiva. Poiché non tutte le variabili prese in esame hanno modulato in maniera significativa le risposte misurate è importante sottolineare che tali variabili di personalità risultano essere fattori predisponenti di stili ansiosi o fobici e non determinanti, in una situazione aspecifica come quella proposta in questa ricerca. In particolare, nel presente studio l'utilizzo del questionario di Wolpe e Lang non si è rilevato particolarmente efficace nell'individuare una caratteristica comportamentale più o meno paurosa, poiché esso risulta essere un semplice elenco di fobie specifiche. Tale indice non ha mostrato infatti modulazioni significative della componente elettromiografica della risposta di trasalimento. Da un punto di vista neurofunzionale la stima probabilistica dei generatori si è invece rivelata di particolare importanza nel corroborare le ipotesi che, come evidenziato anche nelle ricerche di Gray basate sull'utilizzo di ansiolitici e panicolitici, distinguono i circuiti neurali alla base delle dimensioni di ansia e di paura.

CAPITOLO 5

Studio 2:

Differenze individuali nei sistemi di Attivazione e di Inibizione comportamentale e programmazione motoria

5.1 Introduzione

L'abilità di regolare il comportamento mediante l'intervento dell'inibizione è fondamentale per il controllo degli eventi cognitivi e motori. L'inibizione viene quindi considerata a tutti gli effetti un atto di controllo basilare, un insieme di funzioni che sono tipicamente associate alle regioni prefrontali del cervello (Fuster, 2001; Ridderinkhof *et al.*, 2004). Il controllo inibitorio è quindi un aspetto centrale delle funzioni esecutive (Barkley, 1999; 2001; Schachar *et al.*, 1995). Deficit in questi processi di controllo si ritiene siano alla base di disordini dello sviluppo quali l'*Attention Deficit Hyperactivity Disorders* (ADHD) (APA, 1994; Barkley, 1997).

L'intervento inibitorio può arrivare sino alla completa soppressione del comportamento in atto. Questa interruzione può avvenire sulla base di un atto di controllo, sia generato internamente che elicitato da un evento esterno (Kok, 1999; Logan & Cowan, 1984). Da una disamina della letteratura uno dei migliori compiti sperimentali, è risultato essere lo *Stop-signal Task* poiché in grado di provocare una brusca inibizione della risposta (Logan, 1994; Ollman, 1973). Questo compito combina un *choice reaction task* (compito primario) con la presentazione di uno *stop signal*. Nel compito *Stop-Signal* i soggetti sono istruiti a rispondere velocemente al compito primario (*go-signal*), e a inibire la loro risposta ogni volta venga presentato un segnale di arresto (*stop signal*). Questo segnale, di tipo uditivo, visivo o tattile, viene presentato con un ritardo (*delay*) variabile dopo l'*onset* del *go signal*. Tale paradigma permette quindi di manipolare questo primo indice, definito *stop signal delay* (SSD), al fine di modulare la probabilità di inibire la risposta. La certezza di fallire la risposta di arresto infatti, viene determinata in funzione dell'incremento del *delay* (v. Fig. 7, pag. 30). Uno dei metodi più utilizzati

per variare l'SSD è il *tracking algorithm* di Osman (1986) il quale permette di modificare il *delay* in base alla *performance* del soggetto nel *trial* precedente. Come riportato da Dimoska e colleghi (2006), il compito di *Stop-Signal* può quindi essere un valido strumento per testare quei processi *top-down* che attivano l'inibizione e agiscono come freno sulla risposta attivata, nel momento in cui il soggetto realizza che vi è stato un comando di *stop*.

Uno dei modelli che ha meglio teorizzato il funzionamento concomitante dei meccanismi esecutivi e inibitori in tale compito è l'*Horse-Race Model* (Logan, 1994; Logan & Cowan, 1984). Il modello ipotizza che i processi di *Go* (esecutivi) e *Stop* (inibitori) siano completamente indipendenti. Il successo nell'inibire la risposta dipende quindi da una "gara" tra i processi di esecuzione della risposta e quelli di inibizione. Il processo (esecuzione o inibizione) che finisce prima, determina la performance. Il processo inibitorio, elicitato da uno *stop signal*, crea quindi una discontinuità o un cambiamento nel corso dell'azione in atto. Sin dalla sua esplicitazione matematica, circa venti anni fa, questo modello è stato sottoposto ad un notevole numero di sperimentazioni e attualmente non è stata proposta nessuna teoria alternativa. Secondo questo modello il comportamento è determinato dai *reaction times* dei processi *go* e dei processi *stop* in un dato *trial*. La risposta al compito primario ha luogo se $RT_{go} < RT_{stop} + SSD$ mentre viene inibita se $RT_{go} > RT_{stop} + SSD$. Essendo quindi i *reaction times* variabili casuali l'inibizione è stocastica (Logan and Cowan, 1984). Lo *Stop-Signal Task* è stato utilizzato per diversi scopi come ad esempio valutare le differenze tra giovani e persone anziane (Bedard *et al.*, 2002; Stoltzfus *et al.*, 1993) o le differenze nella dimensione dell'impulsività (Dimoska *et al.*, 2003; Logan et al, 1997).

La peculiarità principale di questo compito, risiede nella possibilità di calcolare i tempi di reazione dell'inibizione della risposta, definiti *Stop Signal Reaction Times* (SSRT), proprio attraverso il modello dell'*Horse Race*. E' possibile infatti ricavare gli SSRTs, sottraendo i tempi medi di reazione allo stimolo *Go* dai tempi medi dell'SSD. Questo indice permette di ottenere e valutare una misura dei processi inibitori che essendo generati internamente risultano di difficile misurazione in altri tipi di compito (ad es. *Go/NoGo*).

Molti lavori sperimentali nell'ambito dello studio dei processi inibitori della risposta, ponendosi in un contesto di ricerca prettamente comportamentale, hanno

studiato la relazione tra capacità inibitorie e tratti temperamentali (ad es. Logan *et al.*, 1997; Avila e Parcet, 2001). Alcune dimensioni di personalità come l'impulsività e l'estroversione, e alcune patologie quali la psicopatia sono state associate a deficit nell'inibizione (Gorenstein and Newman, 1980). Nella loro ricerca del 1997, ad esempio, Logan e collaboratori riscontrarono un aumento significativo degli SSRTs in relazione al livello di impulsività, dimostrando la scarsa abilità delle persone con alti punteggi di impulsività ad inibire la risposta predominante del compito primario.

Un tentativo di studiare la relazione tra, deficit di inibizione provocati da un compito di *Stop-Signal* e i sistemi di approccio (BAS) e inibizione (BIS) viene dal lavoro di Avila e Parcet (2001). Gli autori riscontrarono performance deficitarie nei soggetti con alti livelli di sensibilità al premio (SR+, BAS+) e bassi livelli di sensibilità alla punizione (SP-, BIS-).

Nell'ultimo decennio sempre maggiori consensi ha ricevuto la cosiddetta elettrofisiologia dello *stopping* che ha contribuito a meglio comprendere e ad approfondire le dinamiche delle funzioni esecutive e del controllo inibitorio (van Boxtel *et al.*, 2001; Dimoska & Johnstone, 2007; Kok *et al.*, 2004; Ramautar *et al.*, 2006; Stahl & Gibbons, 2007). In queste ricerche, indicatori dell'attività elettrofisiologica come la *Error-Related Negativity* (ERN) si sono rivelati particolarmente efficienti per l'indagine della performance in compiti *Stop-Signal* e della sua relazione con i tratti temperamentali. La ERN (*Error-Related Negativity*) è una deflessione negativa che si osserva nell'EEG quando si commette un errore e può essere elicitata da risposte errate in un'ampia varietà di compiti sperimentali, sia a seguito di un feedback negativo sia alla commissione dell'errore stesso. Poiché questo potenziale viene provocato da stimoli di tipo uditivo, visivo e somatosensoriale, ne deriva che il sistema di monitoraggio rappresentato dalla ERN è indipendente dalla modalità dell'input (Miltner, Braun & Coles, 1997). Studi di *neuroimaging* (Carter *et al.*, 1998; De la Fuente *et al.*, 1997) su questa componente hanno individuato il generatore nella corteccia anteriore cingolata (ACC).

Il monitoraggio dell'errore assume quindi un ruolo chiave nel controllo inibitorio. Due modelli hanno tentato di spiegare i meccanismi alla base di tale monitoraggio: il *Response Conflict Model* (RCM) di Botvinick e colleghi (2001) e la *Reinforcement Learning Theory* (RLT) di Holroyd & Coles (2002).

Botvinick e collaboratori (2001) hanno proposto un modello connessionista per spiegare l'attività della corteccia ACC riscontrata nei vari compiti sperimentali. Questo modello denominato *Response Conflict Model* (RCM) spiega i processi in esame distribuendoli su tre livelli: uno di input, uno di risposta ed infine un sistema di *conflict-monitoring* che nello specifico risiede proprio nella corteccia ACC. L'interferenza creata da due possibili risposte concomitanti genera quindi un forte conflitto che si riflette in una maggiore ampiezza della ERN. Holroyd e Coles (2002) hanno invece proposto un modello di processamento dell'errore che si basa su un meccanismo di apprendimento dal rinforzo e su i circuiti dopaminergici (*Reinforcement Learning Theory*; RLT). Secondo questa teoria la ERN va considerata come il risultato di un processo di comparazione tra l'evento attuale e quello atteso, ovvero l'errore è solo uno dei modi in cui viene valutata tale discordanza. Nello specifico un aumento fasico dell'attività dopaminergica è stato riscontrato quando l'evento attuale è migliore di quello previsto e al contrario si ha un decremento fasico dell'attività di questi neuroni. Tale informazione viene utilizzata dai gangli basali stessi per aggiornare le proprie previsioni, di modo che il sistema apprenda rapidamente a modificare il comportamento in base ad un rinforzo o una punizione. Secondo questa ipotesi la discordanza rilevata dai gangli della base si trasduce in un segnale di *mismatch* all'ACC che determina la comparsa della ERN. La riduzione dell'attività dei neuroni dopaminergici induce una depolarizzazione delle cellule piramidali dell'ACC con conseguente aumento in ampiezza della *Error-Related Negativity*. Tale modello secondo gli autori è in totale contrasto con il modello proposto da Botvinick e collaboratori (2001) poiché come riportato da diverse evidenze sperimentali (v. ad es. Falkenstein *et al.*, 2000; Scheffers *et al.*, 1999) i processi che generano la ERN sembrano essere più sensibili alla consapevolezza dell'errore piuttosto che alla risposta conflittuale.

Nel tentativo di chiarire la disputa tra i due modelli, Stahl e Gibbons (2007) proposero un riadattamento del *Response Conflict Model* alla specifica situazione creata dallo *stop signal*. L'intensità del conflitto e la sua forza venivano quindi determinate dalla concomitante attivazione della risposta al *Go* e di quella al segnale di *Stop*. Tale intensità era anche modulata dallo *stop signal delay*. Inoltre gli autori provarono a studiare l'influenza dell'impulsività su tale modello. Nella loro ricerca infatti riscontrarono ampiezze ERN maggiori nei soggetti con alti punteggi di impulsività, ed

una correlazione significativamente positiva tra le ampiezze di picco della ERN e gli SSRT a sostegno dell'ipotesi che soggetti con alti punteggi di impulsività possano essere carenti proprio nei processi di *conflict-monitoring*. Gli autori nel discutere i risultati giunsero alla conclusione che entrambi i modelli possono contribuire a chiarire i meccanismi alla base della generazione della ERN. Inoltre, come proposto da Botvinick stesso (2007), l'unione di entrambi i modelli potrebbe portare ad una migliore comprensione del funzionamento dei meccanismi di monitoraggio dell'errore in diverse situazioni.

Sebbene quindi, sia stata studiata la relazione tra impulsività, *Stop-Signal Task* e correlati elettrofisiologici, si denota in letteratura una carenza di studi che si siano occupati di indagare i tratti temperamentali, in particolar modo dell'impulsività e dell'ansia, in riferimento ad un modello teorico della personalità più strutturato che attualmente viene corroborato da numerose evidenze sperimentali: la *Reinforcement Sensitivity Theory* (RST) di J. A. Gray (1970, 1981, 1982). L'esperimento, di seguito illustrato in dettaglio, nasce quindi dall'esigenza di approfondire questa linea di ricerca, valutando le possibili relazioni tra la RST di J.A. Gray (1970, 1982) e gli aspetti comportamentali e fisiologici della risposta motoria e della sua inibizione. Uno degli scopi di questo esperimento risiede quindi nella possibilità di apportare ulteriori dati a questa teoria, in modo da meglio comprendere l'influenza dei sistemi di *Behavioural Activation* (BAS) e *Behavioural Inhibition* (BIS) nella fasi più strettamente legate all'output della risposta motoria e della sua inibizione.

Recentemente diversi studi hanno cercato di avvalorare l'ipotesi di una connessione tra sistemi di monitoraggio dell'errore e circuiti legati all'inibizione della risposta. In particolare, in uno studio condotto in fMRI utilizzando un compito *Go/NoGo*, Menon e colleghi (2001) hanno mostrato un'attivazione delle aree della corteccia inferiore frontale (BA45 e BA47) nelle fasi di monitoraggio dell'errore. In accordo con tali risultati anche Rubia e collaboratori (2003) utilizzando un compito di *Stop-Signal*, hanno riscontrato un coinvolgimento delle aree mediali della corteccia prefrontale nei processi di monitoraggio dell'errore a seguito di un mancato successo nell'inibizione. Per spiegare questo risultato gli autori hanno ipotizzato che il coinvolgimento di tali aree possa far parte di un circuito attentivo generico che mira ad

incrementare l'attenzione all'azione o in generale l'allocazione delle risorse attentive al fine di prevenire l'eventuale commissione di altri errori.

5.1.1 *Ipotesi sperimentali*

Si ipotizza che soggetti con uno scarso controllo inibitorio mostrino SSRT più lunghi sebbene questo non dovrebbe comunque riflettersi direttamente sulla vincita monetaria poiché essendo il paradigma controllato da un algoritmo, la perdita e la vincita nei *trial* di *stop* tendono ad annullarsi. Come riscontrato in letteratura, si ipotizza che tali soggetti siano caratterizzati da uno stile comportamentale impulsivo e dovrebbero quindi mostrare tempi di reazione più brevi nella risposta allo stimolo primario del compito. Pattern opposti si attendono per soggetti caratterizzati da uno stile comportamentale ansioso e soggetti quindi ad un eccessivo controllo della situazione. Si attende inoltre una correlazione negativa tra l'SSRT e l'ampiezza di picco Ne/ERN e positiva per la latenza di tale picco dovuti ad una ridotta sensibilità all'intensità della situazione conflittuale (RCM; Botvinick *et al.*, 2001) da parte di questi individui. Considerando la componente positiva Pe della ERN legata a processi di consapevolezza dell'errore, non si attendono modulazioni della stessa dato che in un compito di *Stop Signal* si ha la certezza di aver commesso l'errore. Di contro, assumendo vera l'ipotesi che tale componente sia implicata nelle azioni di rimedio si può ipotizzare una modulazione della stessa in relazione al livello di controllo inibitorio. Poiché i sistemi BAS e BIS sono rispettivamente legati alla sensibilità al premio e alla punizione, si ipotizza che la *performance* monetaria sia influenzata dall'attivazione o meno di tali sistemi. Inoltre, come riportato in letteratura, alti livelli di BIS (Anx+) dovrebbero essere associati a maggior ampiezze della componente Ne/ERN e viceversa alti livelli di BAS (Imp+) siano associate ridotte ampiezze di tale componente. I risultati che si otterranno dall'esperimento potrebbero avvalorare o meno i modelli teorici di riferimento del monitoraggio del conflitto, quali l'RCM e la RLT oppure portare nuove evidenze a favore di una integrazione degli stessi, come proposto da Botvinick (2007). Infine, mediante l'utilizzo di sLORETA, verranno testate le ipotesi riguardanti la presunta relazione tra l'attivazione dei circuiti cerebrali legati al monitoraggio dell'errore e quella legata all'inibizione della risposta motoria.

5.2 Metodo

5.2.1 Soggetti

Il gruppo sperimentale era composto da 60 partecipanti (effettivi) destrimani di sesso femminile e di età compresa tra i 18 e i 35 anni ($M=23.9 \pm 3.7$). E' stato chiesto ai soggetti di non assumere nicotina e/o caffeina almeno da un'ora prima dell'inizio della sessione sperimentale, onde evitare possibili influenze di queste due sostanze sui tempi di reazione (RTs) registrati durante il compito. I soggetti sono stati ammessi a partecipare all'esperimento solo se non riportavano condizioni mediche che potessero interferire con il livello di vigilanza o con la *performance* al compito quali pressione alta, diabete mellifluo, patologie cardiache, asma o disordini neurologici, uso di droghe o di sostanze farmaceutiche (ad. es. psicofarmaci o antistaminici). Le partecipanti, invitate alla seduta di registrazione, non dovevano essere nel periodo del ciclo mestruale, dato che è stata riscontrata un'influenza dello stesso sull'attività elettroencefalografica (Glass, 1968). La sessione sperimentale ha avuto una durata complessiva di circa 2 ore. Per la partecipazione all'esperimento era previsto il pagamento di un compenso che poteva variare in base alla performance ottenuta nel compito di *Stop-Signal*. Era infatti previsto un montepremi di partenza pari a 5 € ed i soggetti potevano perdere completamente questo montepremi o incrementarlo sino ad un massimo di 20 €. *Conditio sine qua non* per prendere parte alla sessione sperimentale era la visione e la firma di un Consenso Informato senza il quale il soggetto non poteva partecipare all'esperimento.

5.2.2 Test psicometrici

Nella prima fase di *testing* psicometrico i soggetti sono stati invitati a completare i seguenti questionari:

- *BIS/BAS Scale*. I sistemi BIS e BAS saranno misurati mediante la validazione italiana del questionario di Carver and White (1994) a cura di Leone e collaboratori (2001), composto da 20 item su scala Likert a 5 punti (da 1 a 5), 7

items per il BIS e 13 per il BAS. L'analisi fattoriale effettuata da Carver and White ha evidenziato tre fattori di primo ordine per il BAS che sono stati suddivisi in *Drive*, *Fun Seeking* e *Reward Responsiveness*. Come in ricerche passate (ad. es. Harmon-Jones & Allen, 1997; Sutton & Davidson, 1997) le risposte agli items inclusi in questi fattori possono essere sommate tutte in unico indice BAS Totale.

- *Barratt Impulsiveness Scale versione 11 (BIS-11)* (versione italiana Fossati *et al.*, 2001). L'impulsività viene misurata tramite 30 item su scala Likert a 4 punti (da raramente/mai a molto spesso/sempre). Le sottoscale misurate sono: Impulsività attentiva, impulsività motoria ed impulsività da non pianificazione. Il coefficiente di consistenza interna del test varia da .80 a .82. Ai fini della presente ricerca è stata considerata solo la scala relativa all'impulsività motoria (BIS11_ImpMot).
- *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)* (De Pascalis & Russo, 2003). Il questionario si compone di 99 item su scala dicotomica che prevede la scelta tra risposte "Vero" (V) o "Falso" (F). Le sottoscale misurate sono: Impulsività, Ricerca di sensazioni, Ansia Nevrotica, Aggressione-Ostilità, Attività e Socialità. Di tutto il questionario si è scelto di somministrare solo la scala dell'ansia nevrotica (ZKPQ_NeurAnx).
- *State-Trait Anxiety Inventory Y1 (STAI Y1)* (Spielberger *et al.*, 1988). Il test Stai Y1 permette di valutare l'**Ansia di stato**. Consiste in due sezioni di 20 item su scala Likert a 4 punti, una pre e una post sperimentale.

L'analisi dei punteggi ottenuti ai suddetti test psicometrici permetterà in seguito di suddividere il campione in base ai punteggi ottenuti, secondo il metodo della *median split*, creando così diversi gruppi distinti per il livello (*High vs Low*) della variabile presa in esame e le cui performance saranno poi confrontate statisticamente.

5.3 Procedura

L'esperimento si è svolto in due sessioni. Nella prima sessione i soggetti sono stati invitati a compilare i test psicometrici di seguito descritti. Nella seconda sessione sperimentale hanno invece completato un compito di *Stop-Signal* durante il quale è stata registrata l'attività elettroencefalografica (EEG). Prima e dopo il compito sperimentale è stato somministrato lo STAI-Y1 per valutare l'influenza dell'esperimento sullo stato di ansia dei soggetti.

La registrazione della sessione sperimentale ha avuto luogo in una stanza isolata acusticamente, con luce bassa, dove il soggetto era seduto confortevolmente. Le istruzioni su come svolgere il compito sono state presentate visivamente sul monitor in cabina. Nelle istruzioni è stata enfatizzata la performance al compito primario *Go*. È stato richiesto esplicitamente ai soggetti di rispondere nel più breve tempo possibile ed in maniera accurata agli stimoli evitando di sacrificare la velocità di risposta per anticipare lo *Stop-Signal*. Gli è stato inoltre spiegato che non sempre sarebbe stato possibile inibire la risposta dopo aver sentito il suono di arresto.

Infine è stato spiegato al soggetto che il compenso dipendeva dalla sua performance. Si partiva con un montepremi di 5 € che poteva diminuire o aumentare di 5 centesimi sino ad un massimo di 20 € o alla perdita completa del montepremi di partenza.

Dopo essersi accertati che il soggetto avesse letto attentamente le istruzioni e compreso le consegna, si è proceduto con i Blocchi di pratica che hanno permesso oltre che prendere confidenza con la strumentazione, di portare tutti i partecipanti ad un livello di accuratezza maggiore o uguale al 70 % delle risposte nei *Go-Signal Trial*.

Durante i Blocchi di pratica il soggetto non vinceva né perdeva denaro e non riceveva alcun segnale di *Stop*. A seguito di ogni risposta veniva presentato un *feedback* visivo relativo alla performance. Durante i blocchi di pratica i *feedbacks* riguardavano la lentezza nella risposta (RISPOSTA LENTA), la correttezza (BENE!) o l'errore (MANO SBAGLIATA!). Alla fine del blocco di pratica il soggetto riceveva un ulteriore *feedback* complessivo della sua performance che comprendeva la percentuale di risposte corrette e il tempo medio di reazione. Tutti i soggetti hanno continuato a ripetere il blocco di pratica finché non raggiungevano il 70% di risposte corrette. Poiché tale blocco non prevedeva un'inibizione della risposta ma un semplice compito di

discriminazione visiva, il numero massimo di blocchi di pratica è stato fissato a 3. Superato tale limite, si procedeva con i blocchi sperimentali. Ogni Blocco di pratica aveva una durata di circa 3 minuti ed era costituito da 44 *trial* (28 *Go-Signal Trial* e 16 *Stop-Signal Trial*; percentuale *Go vs Stop* rispettivamente 63.3% e 36.7%). Tali *trial* sono stati in seguito esclusi dalle analisi.

Terminati i blocchi di pratica, i soggetti hanno completato 10 Blocchi Sperimentali. Questi blocchi erano costituiti in totale da 92 *trial* (56 *Go-Signal Trial* e 36 *Stop-Signal Trial*; percentuale *Go vs Stop*, rispettivamente 60.8% e 39.2%) ciascuno, per una durata pari a 6 minuti circa. Gli unici *feedbacks* che riceveva il soggetto durante i blocchi sperimentali erano di vincita o perdita di 5 centesimi (v. Fig. 26). Tra un blocco e l'altro al soggetto veniva comunicato, attraverso un *feedback* generale, l'andamento della performance, sino al blocco appena completato, che includeva questa volta il totale vinto, il totale perso e la percentuale di risposte stoppate correttamente. Tale *feedback* è servito inoltre come fase di riposo per il soggetto tra un blocco e l'altro, permettendogli di ripartire a sua scelta dopo la pressione di uno dei due tasti di risposta. In totale sono stati sottoposti ad analisi un numero complessivo di 920 *trial* (560 *Go-Signal Trial* vs 360 *Stop-Signal Trial*). La sessione sperimentale ha avuto una durata complessiva di circa 60 minuti.

5.4 Stimoli e apparato di registrazione

Lo *Stop-Signal Task* è composto da due diversi tipi di *trial* che in sostanza rispecchiano due compiti concomitanti: *Go-Signal Trial* e gli *Stop-Signal Trial* (**SST**) (v. Fig. 26). Per entrambi i tipi di *trial* lo Stimolo *Go* (**Go Stimuli**) era costituito dalla presentazione di quattro lettere (M e V o N e U) che i soggetti dovevano discriminare rispondendo rispettivamente con la mano sinistra o con la destra. L'assegnazione delle diverse lettere alle corrispondenti mani è stata controbilanciata all'interno del campione. Gli stimoli sono stati presentati tramite un PC (Intel Dual Core) su un monitor 15" ad una distanza di 120 cm dal soggetto sottintendendo un angolo visivo per le lettere inferiore a 2°.

Entrambi i tipi di *trial* cominciavano con la presentazione di un punto di fissazione (+) seguito, dopo 500 ms, dallo stimolo *Go* che restava visibile sullo schermo per 1000 ms, tempo massimo di risposta consentito al soggetto. A seguito della risposta o non

risposta del soggetto veniva presentato, dopo un nuovo punto di fissazione (+) della durata di 500 ms, un *feedback* visivo per 1500 ms che, in base all'accuratezza e alla velocità del tempo di reazione registrati, poteva essere di vincita (**VINTO!!+5 cents**) o perdita (**PERSO!!-5 cents**) di denaro. L'*Inter-Trial Interval* (ITI) è stato fissato a 1000 ms.

Struttura dei Trial nello Stop-Signal Task

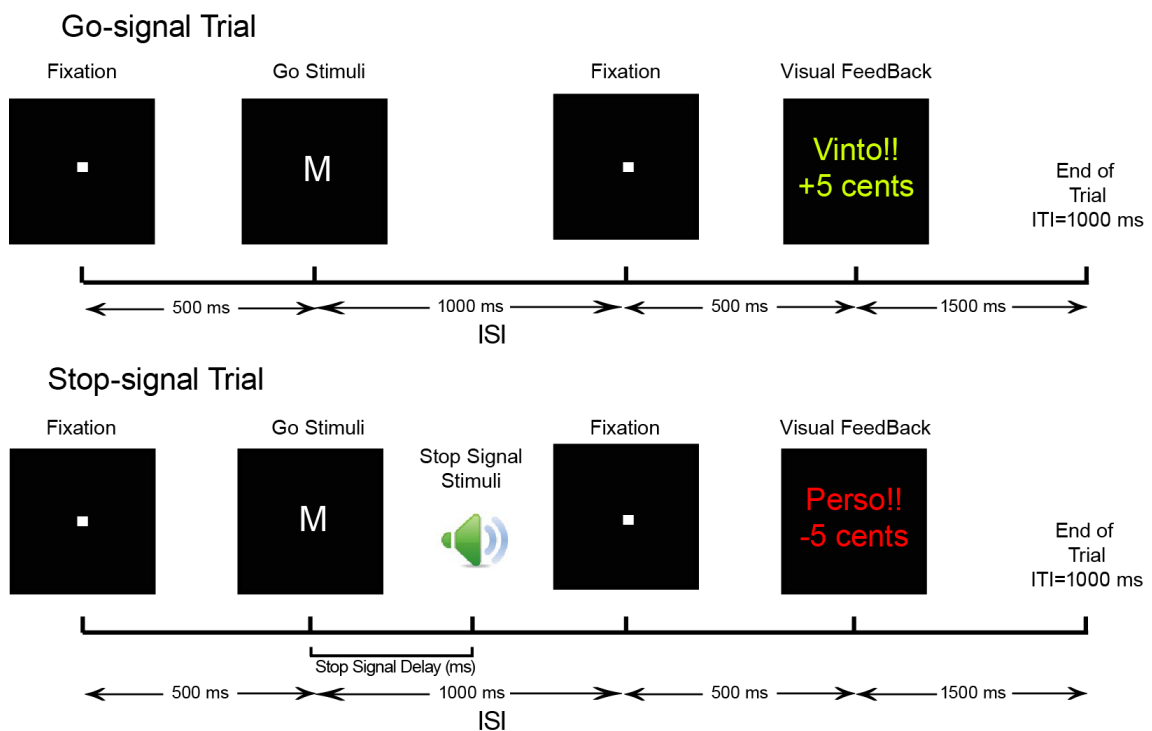


FIG. 26 Rappresentazione grafica della struttura dei *trial Go-signal* e dei *trial Stop-signal*. Come descritto sopra, la presentazione dello *Stop Signal Stimuli* varia in funzione dello *Stop Signal Delay* assegnato al momento dal *tracking algorhythm*. Dopo la risposta del soggetto viene presentato per 1500 ms un *feedback* visivo che lo informa sulla correttezza o meno della sua risposta premiandolo o punendolo con + o - 5 centesimi di euro.

A differenza dei *Go-signal* nei *trial* di *Stop-signal* dopo la presentazione dello stimolo *Go* è stato somministrato, mediante cuffie stereofoniche, uno stimolo acustico (*Stop Signal*; 1000 Hz, 50 ms, rise/fall time 5 ms, 75 dB SPL) ad una distanza variabile dall'*onset* dello stimolo *Go*, a seguito del quale il soggetto doveva riuscire ad inibire la

sua risposta. La distanza tra *onset* dello stimolo *Go* ed *onset* dello *Stop Signal*, definita *Stop Signal Delay* (SSD), variava secondo un algoritmo di *tracking* (Osman *et al.*, 1986). Questo algoritmo modifica, durante tutto il compito, il *delay* tra l'*onset* del *Go signal* e l'*onset* dello *Stop Signal* aumentandolo o diminuendolo di 50 ms a seconda dell'accuratezza della risposta del soggetto nello *Stop-signal trial* precedente. L'implementazione del *tracking algorithm* ha permesso di ottenere una performance agli *Stop-signal trial* suddivisa equamente in circa il 50 % di risposte correttamente stoppate e il 50% di risposte non inibite. Sulla base degli intervalli di *delay* selezionati da precedenti ricerche (ad es. Dimoska & Johnstone, 2007) è stato imposto un limite inferiore al *tracking* che non permette al *delay* di scendere al di sotto dei 100 ms dall'*onset* del *Go signal*. Non sono stati imposti limiti superiori a tale distanza.

5.5 Dati comportamentali acquisiti

L'analisi dei dati forniti dallo *Stop-Signal task* ha permesso di ottenere indici comportamentali relativi alla performance, che sono stati sottoposti ad analisi statistica. In primo luogo, sono stati registrati i tempi medi di reazione agli stimoli *Go* (Go_RT) partendo da quali è stato possibile calcolare l'SSRT (*Stop Signal Reaction Time*; Logan *et al.*, 1997) dei singoli soggetti. Sono stati registrati anche i tempi medi di reazione per i *trial* di *Stop* falliti (FStop_RT). È stato preso in considerazione anche lo *Stop Signal Delay* medio sebbene questo indice sia ovviamente in diretta correlazione con l'SSRT. Inoltre sono stati registrati la percentuale di accuratezza ai *trial Go-signal* (Go_Perc) e agli *Stop-signal* (Stop_Perc). Infine è stata presa in esame anche la vincita totale ottenuta dai soggetti (Vincita).

L'SSRT è stato in seguito utilizzato per suddividere il campione in due tipologie definite *High* e *Low Control* secondo il metodo della *median split*. Tali classi sono poi state utilizzate per valutare le differenze nei tratti temperamentali e nei potenziali evento-correlati. Un ulteriore indice preso in esame è stato la vincita totale ottenuta al compito. Anche in questo caso tale indice è stato utilizzato, attraverso il *median split*, per suddividere il campione in due classi definite *High Winner* e *Low Winner*. Lo stesso calcolo è stato effettuato per suddividere il campione in base ai Go_RT (*Long vs Short*

Go) , ai FStop RT (*Long vs Short Failed Stop*) e alle percentuali di accuratezza ai *trial Go (High vs Low Go Accuracy)* e *Stop (High vs Low Stop Accuracy)*.

5.6 Acquisizione ed elaborazione dell'EEG

L'elettroencefalogramma (EEG) è stato acquisito in maniera continua simultaneamente alla performance comportamentale, utilizzando un sistema di amplificazione NuAmp DC (Neuroscan inc.) a 40 canali di registrazione, con un gain iniziale di 200 e frequenza di campionamento di 1000 Hz con *notch filter* a 50 Hz. L'impedenza degli elettrodi è stata mantenuta al disotto dei 5 k Ω . È stato monitorato l'elettroculogramma orizzontale (HEOG) e verticale (VEOG) tramite l'applicazione di due elettrodi posti ad 1.5 cm dal canto laterale di ciascun occhio e due elettrodi collocati al di sopra e al di sotto dell'occhio destro in linea con lo sfintere pupillare. In concomitanza alla registrazione EEG ed EOG è stata inoltre monitorata l'attività elettromiografica (EMG) del muscolo flessore lungo del pollice di entrambe le mani tramite l'applicazione di due elettrodi, per ciascun avambraccio, ad una distanza di 5 cm l'uno dall'altro e 5 cm dal polso. Il tracciato elettroencefalografico è stato acquisito in 32 siti disposti sullo scalpo (FP1, FP2, F7, F8, F3, F4, FT7, FT8, T3, T4, FC3, FC4, C3, C4, CP3, CP4, TP7, TP8, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) tutti riferiti agli elettrodi posti sui lobi auricolari (A1 e A2), utilizzando una cuffia International Electrocap (Blom & Anneveld, 1982) a 40 elettrodi di stagno puro. L'elettrodo di terra era collocato sulla cuffia, 10 mm anteriormente al sito Fz.

Il tracciato EEG è stato filtrato *offline* con un *low cut-off* e *high cut-off* rispettivamente di 0.1 e 20 Hz per i canali EEG ed EOG e di 50 e 200 Hz per l'EMG. Successivamente il tracciato è stato scomposto in epoche discrete *single-trial*. Al fine di individuare la *Error Related Negativity response-locked* (ERNr) il tracciato EMG ed EEG è stato scomposto, in una prima fase, in epoche da 1300 ms a partire da 450 ms prestimolo, sull'*onset* della risposta comportamentale. In seguito è stato identificato il picco della risposta EMG e individuato l'*onset* di tale risposta. L'*onset* è stato definito come il punto in cui il tracciato si distaccava dalla *baseline* di un valore superiore al 20% della densità media della risposta EMG. Tale *onset* è stato utilizzato in seguito per scomporre nuovamente il tracciato EEG in epoche da 800 ms con una *baseline* pre-risposta di 150

ms. I singoli *trial* che contenevano artefatti troppo ampi sono stati rigettati (tutti i *trial* nei quali l'ampiezza dell'EEG eccedeva i $\pm 80 \mu\text{V}$). Prima della fase di *averaging* del segnale è stata applicata una routine di correzione degli artefatti elettroculografici (Gratton, Coles, & Donchin, 1983). I 150 ms di secondo prima dell'*onset* della risposta sono stati utilizzati per applicare una *baseline correction*, mentre la parte post stimolo delle epoche è servita per eliminare il trend della DC. L'*averaging* delle risposte elettrocorticali ha mostrato una forma d'onda (ERNr) caratterizzata da una componente negativa conosciuta come *Error Negativity* (Ne/ERN) e da una componente positiva conosciuta come *Error Positivity* (Pe) (v. Fig. 27). Sono state individuate ed analizzate l'ampiezza e la latenza di entrambi i picchi utilizzando per la Ne/ERN una finestra temporale che andava da 40 a 180 ms e per la Pe da 180 a 350 ms. La latenza media della Ne/ERN è stata 108.5 ± 29.5 ms mentre quella della Pe era di 278 ± 26.5 ms. Sono stati analizzati solo i picchi e le latenze delle componenti Ne e Pe su i siti di registrazione della linea mediana dello scalpo (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) poiché è noto che tali componenti hanno origini fronto-centro-parietali (Dehaene, Posner, & Tucker, 1994; Herrmann *et al.*, 2004).

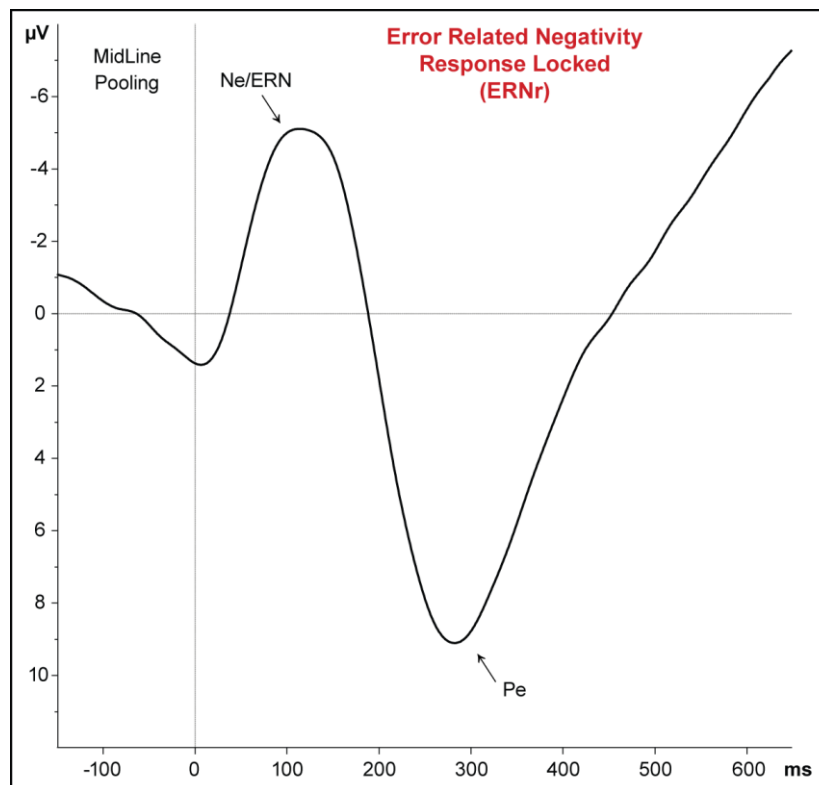


FIG. 27

Inoltre si è voluto testare le ipotesi proposte da Rubia e colleghi (2003) e da Menon e colleghi (2001) circa la relazione tra i circuiti neurali del monitoraggio dell'errore e quelli deputati all'inibizione della risposta. A tal fine sono stati selezionati solo gli EEG privi di artefatti su tutti gli elettrodi registrati e sono stati individuati i generatori dei picchi delle componenti Ne/ERN e Pe mediante sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Nello specifico, partendo dalle aree ipotizzate da Menon e colleghi (2001), è stato misurato, sia per il *timeframe* dell'area di picco della Ne/ERN (90-160 ms) che della Pe (250-300 ms), il livello di attivazione medio delle aree cerebrali riportate in tabella 8 e graficamente in figura 28. Sono stati quindi individuati i centroidi di 12 ROI (*Region Of Interest*) relativi alle aree prese in esame nell'emisfero destro e sinistro (6 aree totali), ed infine sono stati inseriti nella misurazione tutti i *voxel* compresi in un raggio di 15 mm dal centroide di ogni area (v. Fig. 28).

Lobe	Structure	Brodmann Area	X	Y	Z	
Monitoraggio dell'errore						
Limbic Lobe	Cingulate Gyrus	24	-5	0	35	Left
Limbic Lobe	Cingulate Gyrus	24	5	0	35	Right
Limbic Lobe	Anterior Cingulate	32	-5	30	20	Left
Limbic Lobe	Anterior Cingulate	32	5	30	20	Right
Limbic Lobe	Posterior Cingulate	31	-10	-50	30	Left
Limbic Lobe	Posterior Cingulate	31	10	-50	35	Right
Parietal Lobe	Precuneus	7	-20	-65	50	Left
Parietal Lobe	Precuneus	7	15	-65	50	Right
Inibizione della risposta						
Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	45	-50	20	15	Left
Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	45	50	20	15	Right
Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	47	-30	25	-15	Left
Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	47	30	25	-15	Right

TABELLA 8 Aree cerebrali esaminate e le rispettive coordinate MNI (*Montreal Neurological Institute*; X,Y,Z) e assegnazioni alle aree di Brodmann.

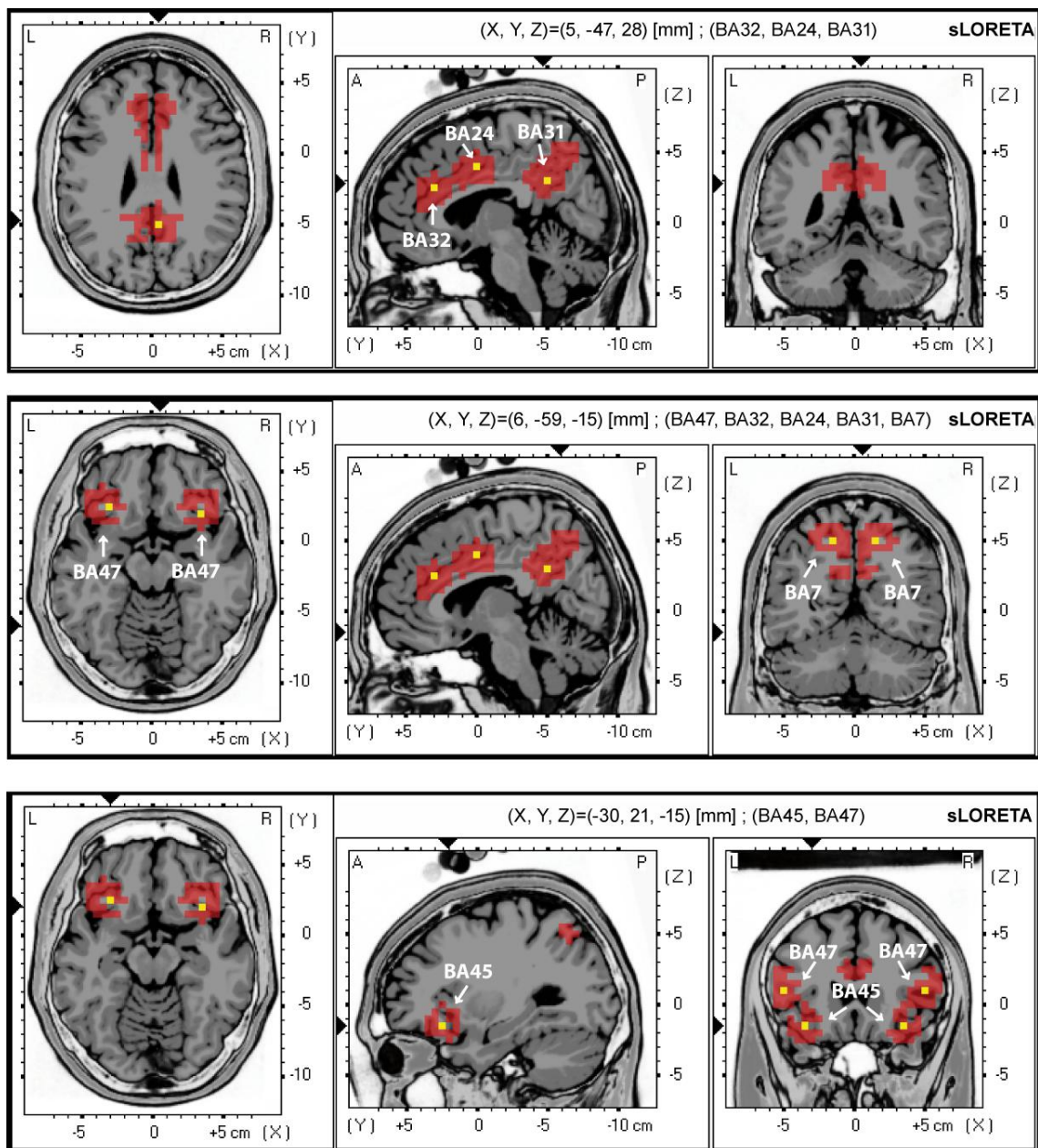


FIG. 28 Localizzazioni delle aree cerebrali prese in esame.

5.7 Disegno sperimentale e analisi dei dati

Sia gli indici comportamentali che elettrofisiologici, sono stati analizzati mediante analisi correlazionali (r di Pearson) e analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute, utilizzando il programma SAS (v. 9.2). Sono state effettuate correlazioni tra i

differenti questionari di personalità, tra i questionari e gli indicatori della performance quali l'RT ai *trial Go* e ai *trial Stop* falliti, gli SSRT, l'SSD medio l'accuratezza (Go_ e Stop_Perc) e la vincita. Inoltre sia i punteggi ottenuti ai diversi questionari che gli indici di *performance* comportamentali misurati sono stati messi in correlazione con l'ampiezza e la latenza di picco delle componenti Ne/ERN e Pe della ERNr. Poiché è riconosciuto che il generatore di tali componenti è fronto-centrale, sono state analizzate le differenze solo sui siti di registrazione della linea mediana (Wijers and Boksem, 2005; Dehaene *et al.*, 1994).

Sono stati effettuati quindi differenti set di analisi della varianza (ANOVA). Un primo set di analisi della varianza ha previsto il livello della variabile SSRT (*High vs Low*) come fattore *between subjects* e il sito di registrazione (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) come fattore *within subjects*. Una seconda ANOVA ha previsto il livello di vincita (*Win Level; High vs Low*) come fattore *between subjects* e i siti di registrazione (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) come fattore *within subjects*. Per valutare gli effetti dei tratti di personalità sono state condotte ANOVA per misure ripetute che hanno previsto i livelli delle variabili di personalità prese in esame (*High vs Low*) come fattori *between subjects* e i siti di registrazione (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) come fattore *within subjects*. Nel caso delle scale BIS e BAS è stata condotta un'ANOVA a due vie che ha previsto i livelli della variabile BAS e della variabile BIS come fattori *between subjects* e i siti di registrazione (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) come fattore *within subjects*. Sono state inoltre condotte analisi della varianza tra le variabili di personalità e gli altri indici di performance (Go e FStop RT , Go e Stop Perc) secondo lo stesso disegno sperimentale. Quando si è reso necessario l'alfa è stato corretto per Greenhouse-Geisser o Hyun-Feldt. I confronti *post-hoc* sono stati effettuati con l'analisi dei contrasti, la t di Student e con il test di Tukey. Infine gli indici di attivazione delle aree cerebrali sono stati correlati alle ampiezze di picco delle componenti della ERNr (Ne/ERN e Pe) sui siti della linea mediana (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) mediante analisi correlazionali (r di Pearson). Al fine di una migliore lettura dei risultati, i dati relativi ai picchi della componente Ne/ERN sono stati resi positivi mediante moltiplicazione per -1 ed in seguito correlati con i valori di attivazione delle aree cerebrali.

5.8 Risultati

5.8.1 Indici Comportamentali e variabili di personalità

In tabella 9 vengono riassunte le statistiche descrittive riguardanti gli indici comportamentali e le variabili di personalità. Mediamente durante i blocchi di pratica i soggetti impiegavano 472.4 ± 32 ms per rispondere agli stimoli Go mentre nei blocchi sperimentali il tempo di reazione è arrivato ad una media di 545.8 ± 28.7 ms ad indicare probabilmente una strategia di attesa del segnale di Stop. I soggetti necessitavano in media di 158.3 ± 29.2 ms (SSRT) per riuscire ad inibire una risposta. In questo campione lo *stop signal delay* (SSD) medio è stato di 387.5 ± 48.8 . Esaminando i dati si nota che il compito primario *Go* non è stato particolarmente difficile per i partecipanti come rilevabile dalla percentuale media di errore molto bassa (86.4 % di risposte corrette). Per quanto riguarda invece la probabilità di rispondere correttamente ad un segnale di *Stop*, la percentuale si è assestata mediamente intorno al 50% grazie all'utilizzo dell'algoritmo di *tracking* che ha fatto variare l'SSD da un minimo di 100 ms ad un massimo di circa 700 ms.

Variabile	Media	Dev Std	Err Std	Median	Min	Max
GoTrain_RT	472.4	32.0	4.4	471	410	544
Go_RT	545.8	28.7	4.0	543.1	484.8	612.5
FStop_RT	509.6	37.9	5.3	506.7	438.1	604.3
SSRT	158.3	29.2	4.1	156.7	102.2	248.5
SSD	387.5	48.8	6.8	389	279.2	493.6
Go_Perc	86.4	7.4	1.0	88.4	65.4	97.8
Stop_Perc	50.2	1.1	0.2	50.4	44.6	51
Vincita	7.3	4.0	0.6	8.5	-4.3	13.4

Tabella 9 Statistiche descrittive per gli indici di *performance* esaminati

Le analisi hanno mostrato forti correlazioni tra gli indici della performance (v. Tab. 10). In particolare la vincita ha correlato significativamente ($r=0.99$, $p<.0001$) con

l'accuratezza al compito primario *Go* (*Go_Perc*) determinando quindi il compenso finale dato che l'accuratezza ai *trial* di *Stop* (*Stop_Perc*) era pilotata dal paradigma.

	1	2	3	4	5	6	7
1 GoTrain_RT							
2 Go_RT	0.253						
3 FStop_RT	0.214	***0.965					
4 SSRT	-0.022	** -0.420	** -0.476				
5 SSD	0.162	***0.839	***0.852	***-0.846			
6 Go_Perc	** -0.363	***-0.602	***-0.672	***0.556	***-0.687		
7 Stop_Perc	0.121	0.156	0.104	*-0.318	*0.283	0.014	
8 Vincita	** -0.373	***-0.608	***-0.679	***0.561	***-0.693	***0.997	-0.004

* p<.05 ** p<.01 ***p<.0001

Tabella 10 Matrice di correlazione degli indici di *performance* esaminati.

L'SSRT ha mostrato diverse correlazioni significative con praticamente tutti gli indici. In parte questo è dovuto al calcolo che si esegue per ricavare tale indice che include anche l'RT agli stimoli *Go* e l'SSD. Per quanto riguarda la correlazione con la percentuale di risposte correttamente inibite al segnale di *Stop* (*Stop_Perc*), è interessante notare la correlazione negativa significativa di questo indice con l'SSRT ($r=-0.32$, $p<.05$). A SSRT più lunghi hanno corrisposto percentuali di inibizione corretta minori.

In tabella 11 vengono presentate le differenti medie per gli indici comportamentali suddivise per il livello di SSRT (*High* e *Low Control*) ed inoltre il valore della *t* e la sua probabilità. Le differenze sono risultate tutte significative, ad eccezione della percentuale di risposte stoppage correttamente (*Stop_Perc*) che non ha raggiunto di poco la significatività ($t=-1.95$, $p=.0573$).

Variabile	High Control		Low Control		t di Student Low-High Control	
	Media	Dev St	Media	Dev St	Valore t	Prob t (p)
Go_RT (ms)	560.7	25.6	532	24.4	-4.13	<.0001
FStop_RT (ms)	529.9	37.7	490.8	27.3	-4.26	<.001
SSRT (ms)	135	15.8	180	20.9	8.81	<.0001
SSD (ms)	425.7	31.7	352	32.1	-8.32	<.0001
Go_Perc (%)	82.9	8.0	89.7	5.1	3.72	<.001
Stop_Perc (%)	50.5	0.2	49.9	1.5	-1.95	
Vincita (€)	5.4	4.4	9.1	2.7	3.64	<.001

Tabella 11 Statistiche descrittive, valori di t e valori p per le classi di soggetti *High* e *Low Control*.

Per quanto riguarda le variabili di personalità la matrice di correlazione interna del questionario *BIS/BAS Scale* ha mostrato una correlazione negativa significativa tra il BAS totale e il BIS ($r=-0.28$, $p<.05$; v. Tab. 12).

	1	2	3	4	5
1 Bas Drive					
2 Bas FunSeek	0.080				
3 Bas RewResp	**0.455	0.122			
4 BIS	** -0.466	-0.052	-0.135		
5 BAS	***0.689	***0.644	***0.737	*-0.284	
6 BAS New	*0.337	***0.791	***0.704	-0.121	***0.915

* $p<.05$ ** $p<.001$ *** $p<.0001$

Tabella 12 Matrice di correlazione del questionario *BIS/BAS Scale*.

Questo dato viola l'ortogonalità prevista, dall'analisi fattoriale di Carver e White (1994) tra questi due costrutti. In particolare delle tre sottoscale del BAS solo il BAS Drive ha mostrato una correlazione con il BIS ($r=-0.46$, $p<.001$). E' stato quindi calcolato un nuovo BAS totale (BAS new) che non includesse questa sottoscala. La matrice di correlazione mostra che questo nuovo indice del BAS non risulta più correlato con il BIS ed è stato quindi utilizzato per le successive analisi della varianza (v. Tab. 12). Le correlazioni effettuate tra le variabili di personalità e gli indici della performance non hanno mostrato pattern significativi, mentre sono risultate significative alcune correlazioni tra gli indici di performance, le ampiezze e le latenze di picco delle componenti della ERN prese in esame (Ne/ERN e Pe).

In tabella 13 viene presentata la matrice di queste correlazioni in maniera ridotta con i tre siti rappresentativi della linea mediana (Fz, Cz e Pz). Nello specifico l'SSRT ha correlato positivamente con la latenza della componente Ne/ERN sul sito Pz ($r=0.40$, $p<.01$) e negativamente con l'ampiezza di picco della componente Pe sui tutti e tre siti (Fz, Cz e Pz; rispettivamente $r=-0.41$, $r=-0.42$, $r=-0.42$, $p<.01$). Anche il tempo di reazione ai *Go* (Go_RT) e la percentuale di risposte stoppate correttamente (Stop_Perc) hanno mostrato correlazioni significative con le componenti della ERN. Al contrario dell'SSRT sia i Go_RT che la percentuale delle risposte stoppate (Stop_Perc) hanno correlato negativamente con latenza di picco della Ne/ERN. Inoltre la percentuale di risposte stoppate correttamente ha correlato positivamente con l'ampiezza di picco della componente Pe su i tre siti della linea mediana (Fz, Cz e Pz). La vincita non ha mostrato correlazioni significative con gli indici elettrofisiologici.

Ne/ERN

Pe

	Ampiezza			Latenza			Ampiezza			Latenza		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
Go_RT	-0.264	-0.258	-0.242	*-0.335	-0.209	*-0.320	0.191	0.220	0.229	0.003	0.025	0.069
FStop_RT	-0.185	-0.197	-0.210	*-0.284	-0.188	*-0.315	0.187	0.195	0.177	-0.027	-0.007	0.050
SSRT	0.128	0.052	0.013	0.229	0.272	**0.401	**0.409	**0.420	**0.427	0.115	0.000	-0.005
SSD	-0.232	-0.183	-0.150	*-0.334	*-0.286	**0.428	**0.357	**0.381	**0.390	-0.067	0.015	0.043
Go_Perc	0.067	0.028	0.091	0.166	0.174	0.262	-0.078	-0.079	-0.101	0.011	-0.113	-0.026
Stop_Perc	-0.233	-0.047	0.156	***-0.472	**0.406	-0.223	*0.330	**0.376	*0.345	-0.163	-0.197	-0.033
Vincita	0.071	0.032	0.086	0.168	0.178	0.261	-0.085	-0.077	-0.092	0.004	-0.100	-0.033

* p<.05 ** p<.01 *** p<.001

Tabella 13. Matrice di correlazione tra indici della performance, ampiezze e latenze delle componenti Ne/ERN e Pe della ERN su tre siti della linea mediana: Fz, Cz e Pz.

Le analisi di correlazione tra i questionari di personalità hanno mostrato i pattern di relazioni che si attendevano (v. Tab. 14). Nello specifico i risultati hanno mostrato una forte correlazione tra il BAS e l'impulsività motoria del BIS11 ($r= 0.45$, $p<.001$). Ancora più forte la correlazione tra il BIS e la scala di ansia nevrotica dello ZKPQ ($r=0.64$, $p<.0001$).

	1	2	3
1 BAS_new			
2 BIS	-0.121		
3 ZKPQ_NeurAnx	-0.130	***0.645	
4 BIS11_ImpMot	**0.453	-0.019	0.132

** $p<.001$ *** $p<.0001$

TABELLA 14 Matrice di correlazioni tra i questionari di personalità

Tali variabili psicometriche non hanno però mostrato correlazioni significative con nessuno degli indici della performance e degli indici elettrofisiologici presi in esame.

5.8.2 *Analisi della varianza*

L'analisi della varianza condotta sulla variabile SSRT in relazione all'ampiezza e latenza di picco della componente Ne/ERN del potenziale, ha mostrato un effetto principale dell'SSRT sulla la latenza di picco di questa componente ($F_{1,50}=7.04$, $p<.02$; v. Fig. 29 e 31). Nello specifico, i soggetti classificati come *High Control* riportano latenze di picco della componente Ne/ERN minori rispetto ai *Low Control* (rispettivamente 112.2 ± 26 e 131.8 ± 27 ms).

Non sono stati riscontrati effetti significativi sull'ampiezza di tale componente mentre le analisi ha invece mostrato una modulazione significativa dell'ampiezza di picco della Pe in queste due classi di soggetti. I risultati mostrano infatti un effetto principale dell'SSRT sulle ampiezze di picco della Pe ($F_{1,50}=12.45$, $p<.001$; v. Fig. 30 e 31) nella direzione di una maggiore ampiezza nei soggetti *High Control* se confrontati con i *Low*

Control (rispettivamente 12.5 ± 4.9 vs 7.9 ± 4.4 μV). Non vi sono risultati significativi per la latenza di picco di questa componente.

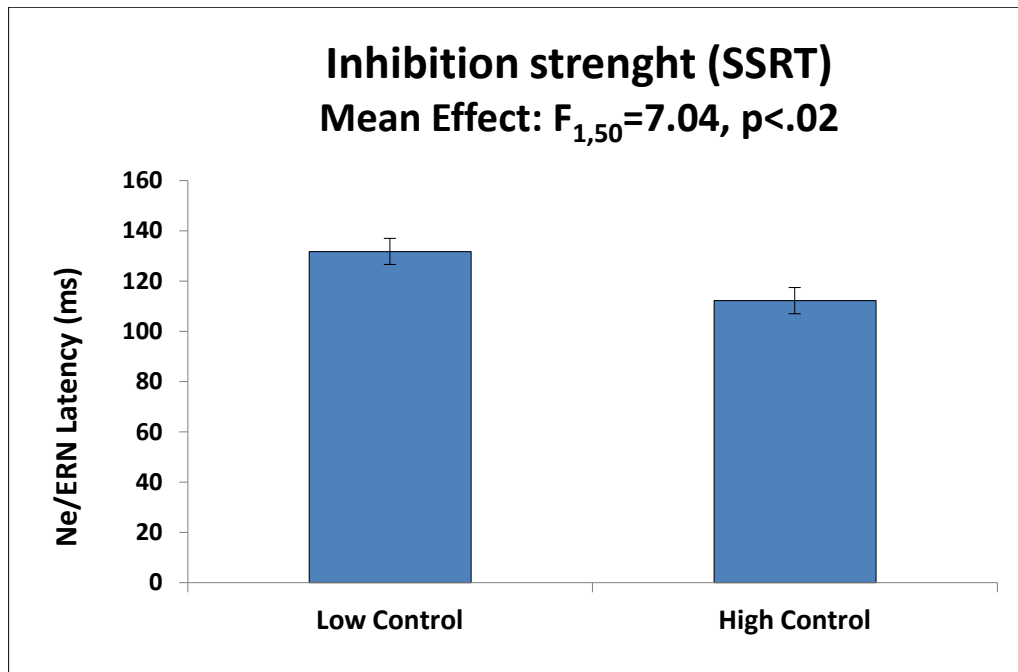


FIG. 29

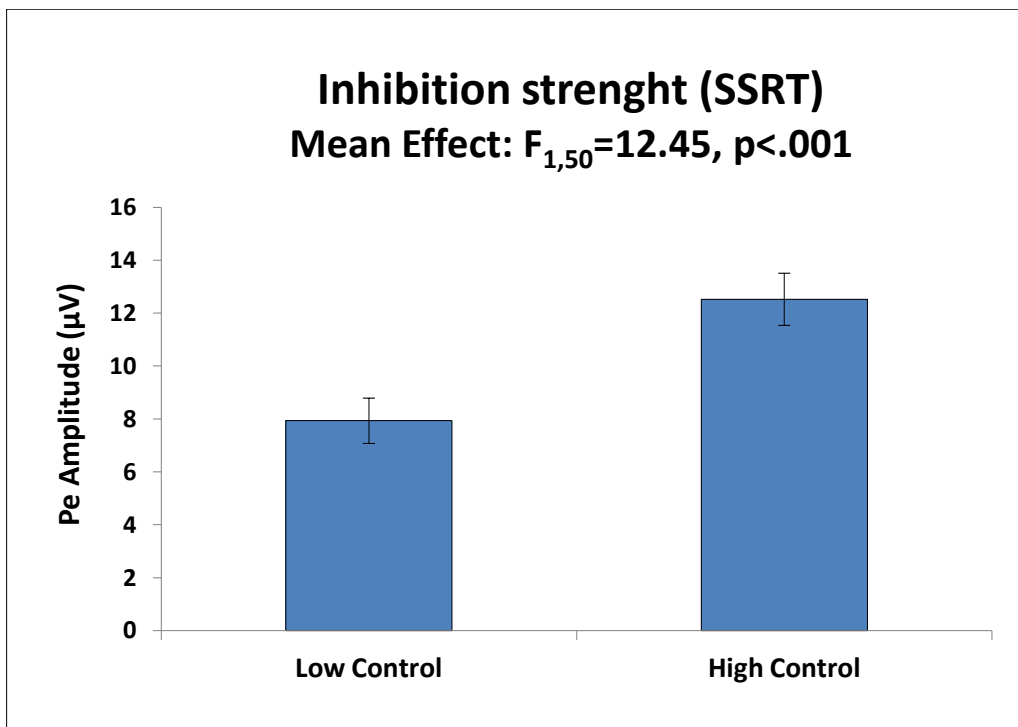


FIG. 30

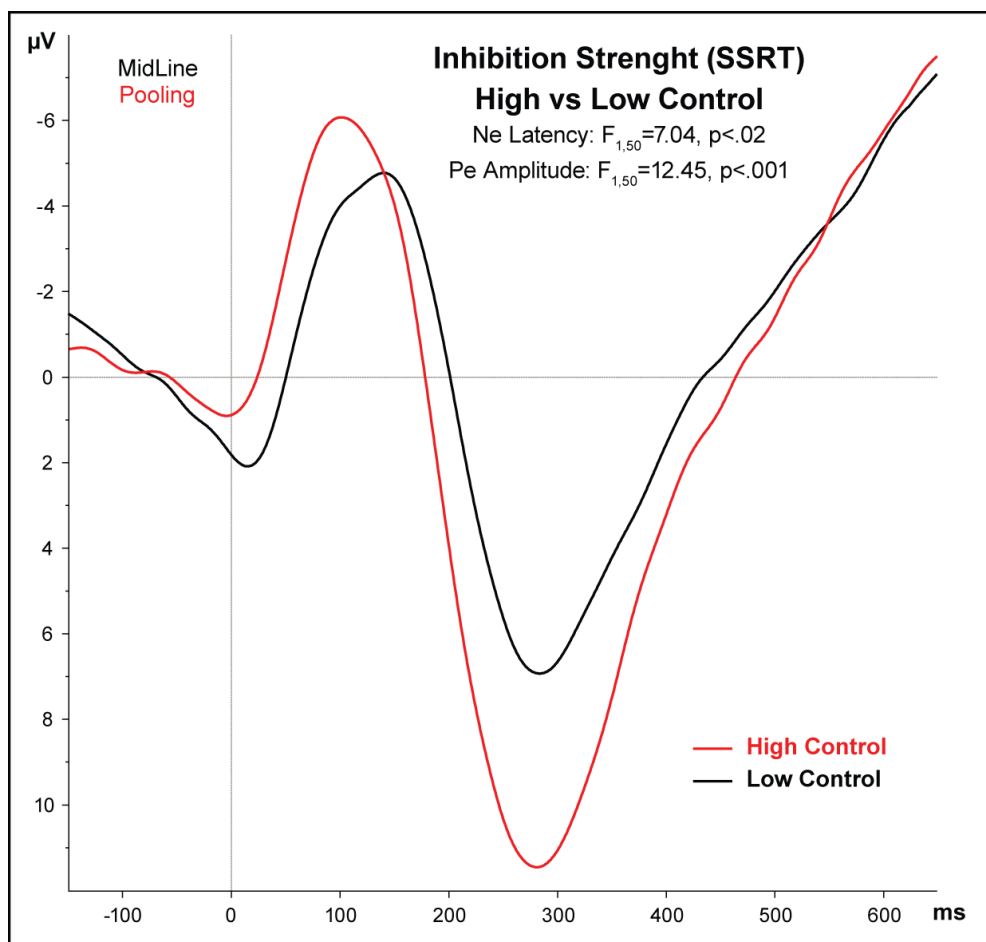


FIG. 31

Inoltre sulla base dei risultati ottenuti nelle correlazioni, è stata analizzata, mediante ANOVA, la relazione significativa riscontrata tra le componenti Ne, Pe, il tempo di reazione agli stimoli *Go* (Go_RT) e la percentuale di risposte correttamente inibite ($Stop_Perc$). Suddividendo il campione in due classi in base al Go_RT medio (*Short vs Long Go*) i risultati dell'analisi della varianza hanno mostrato due effetti principali di questa variabile sia sull'ampiezza sia sulla latenza di picco della componente Ne/ERN. In dettaglio le analisi mostrano un effetto principale del tempo di reazione agli stimoli *Go* ($F_{1,50}=5.05$, $p<.05$; v. Fig. 32) nella direzione di un ampiezza di picco Ne/ERN maggiore nei soggetti con un tempo di reazione lento rispetto a soggetti con tempi di reazione più veloci (*Long vs Short Go*; rispettivamente 8.5 ± 4.3 vs 6 ± 3.6 μV). Inoltre per gli stessi soggetti è stato riscontrato un effetto principale del tempo di reazione sulla latenza della Ne/ERN ($F_{1,50}=4.10$, $p<.05$; v. Fig. 33) nella direzione di una latenza di

picco Ne minore nei soggetti con tempi di reazione più lenti (*Long vs Short Go*; rispettivamente 115 ± 23.4 vs 140 ± 30.6 ms)

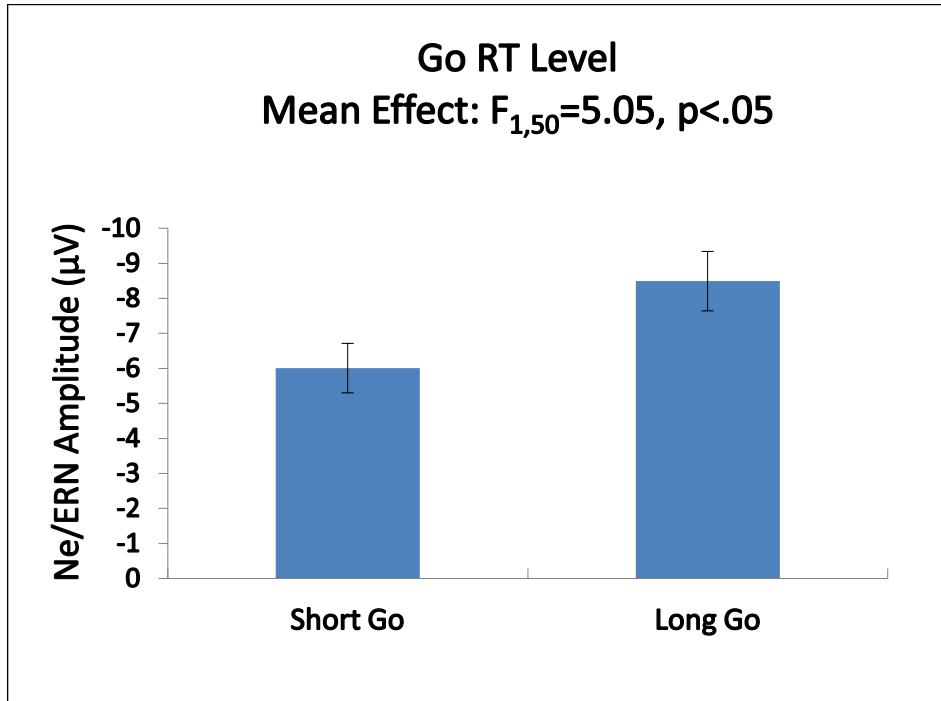


FIG. 32

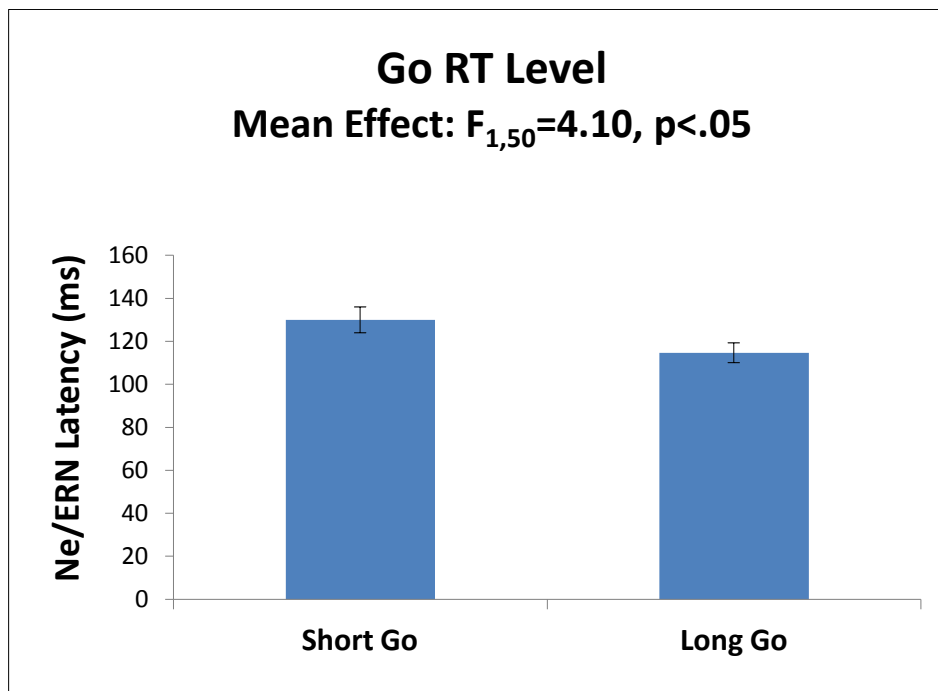


FIG. 33

Anche l'accuratezza ai *trial* di *Stop* (Stop Perc) ha mostrato un'interazione significativa ($F_{4,200}=4.17$, $p<.05$; v. Fig. 34) con l'ampiezza della Ne/ERN. In particolare i confronti *post hoc* del test di Tukey hanno mostrato differenze significative tra le due classi (*High vs Low Stop Accuracy*) nella direzione di un'ampiezza maggiore del picco Ne/ERN sui siti fronto-centrali (Fz, FCz; $t_{crit}=2.84$, rispettivamente $t=2.95$ e $t=2.89$, $p<.05$), nei soggetti che hanno ottenuto una percentuale maggiore di risposte correttamente stoppate. Tale variabile non ha però influenzato significativamente né la latenza del picco Ne/ERN né l'ampiezza e la latenza del picco Pe. Per quanto riguarda l'accuratezza ai *trial* *Go* (Go_Perc), le analisi non hanno mostrato interazioni significative tra questa variabile e gli indici elettrofisiologici presi in esame.

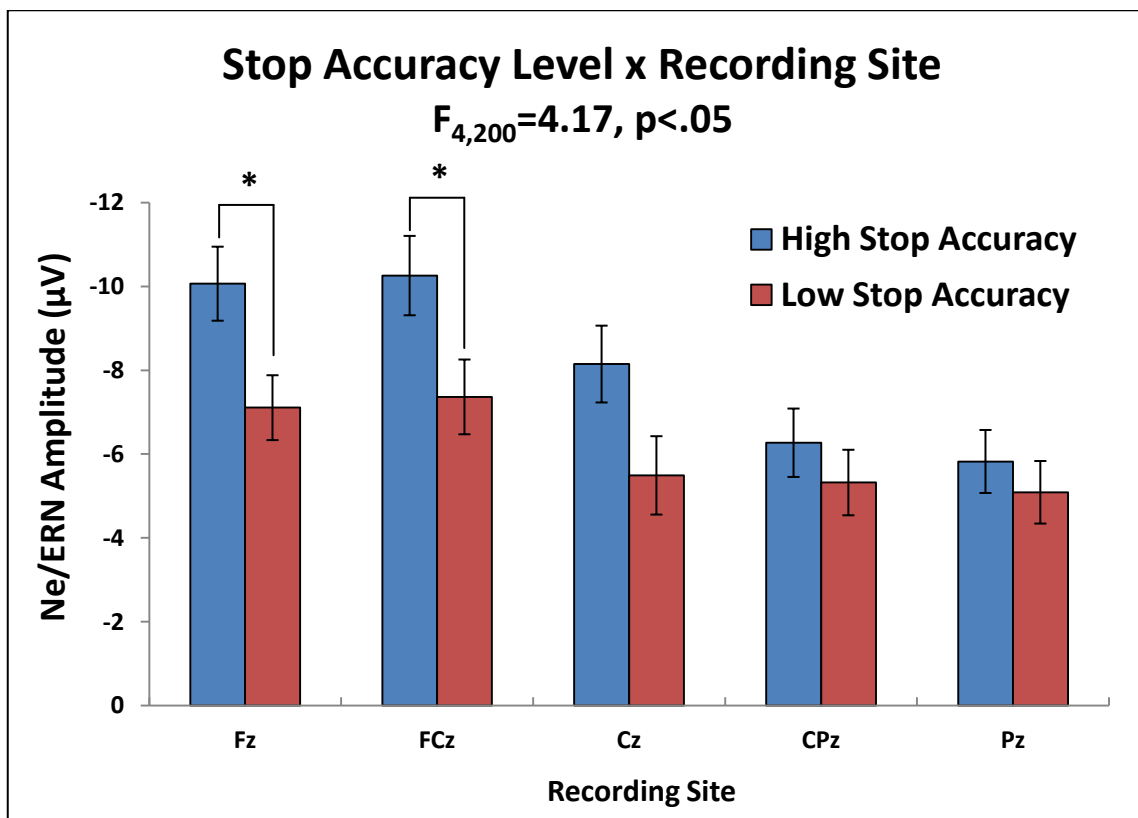


FIG. 34

La Vincita Totale ha mostrato una relazione significativa con la latenza di picco della componente positiva (Pe) della ERN. L'analisi della varianza ha mostrato un'interazione significativa del livello di vincita (*Win Level*) con il sito di registrazione

($F_{4,184}=2.91$, $p<.05$; v. Fig. 35). I risultati dei confronti post-hoc effettuati con il test di Tukey non mostrando differenze significative non hanno purtroppo permesso una buona discriminazione delle differenze evidenziate da tale interazione. Come si evince dal grafico in figura 35, i dati sembrano andare nella direzione di un aumento della latenza della componente Pe nei soggetti che hanno totalizzato meno al compito. Tale ritardo nel picco della componente è principalmente evidente sulle aree centro parietali.

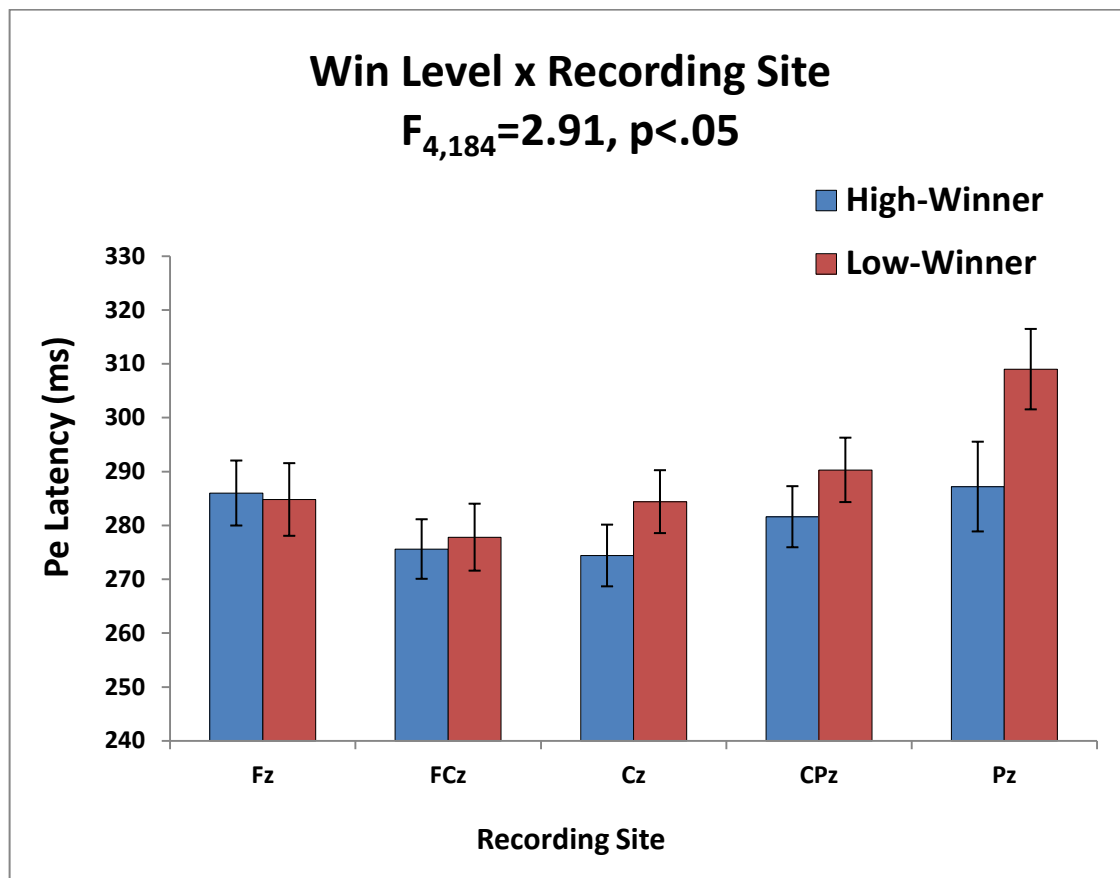


FIG. 35

Per quanto riguarda le analisi condotte sulle variabili di personalità, l'unica misura psicometrica che ha mostrato relazioni significative con l'ampiezza e la latenza delle componenti ERN prese in esame (Ne/ERN e Pe) è stata la BIS/BAS Scale di Carver & White. Le analisi hanno mostrato un'interazione significativa del livello del BAS sul sito di registrazione, per l'ampiezza della componente Ne/ERN ($F_{4,156}=4.87$, $p<.01$; v.

Fig. 36 e 37). I confronti *post-hoc* effettuati con il test di Tukey hanno mostrato differenze significative tra le due classi di soggetti nei siti frontali Fz e FCz ($t_{crit}=2.86$, rispettivamente $t=-2.93$ e $t=-3.17$, $p<.05$) nella direzione di una maggiore ampiezza della Ne/ERN nei soggetti con bassi punteggi BAS rispetto ad alti punteggi di questa variabile.

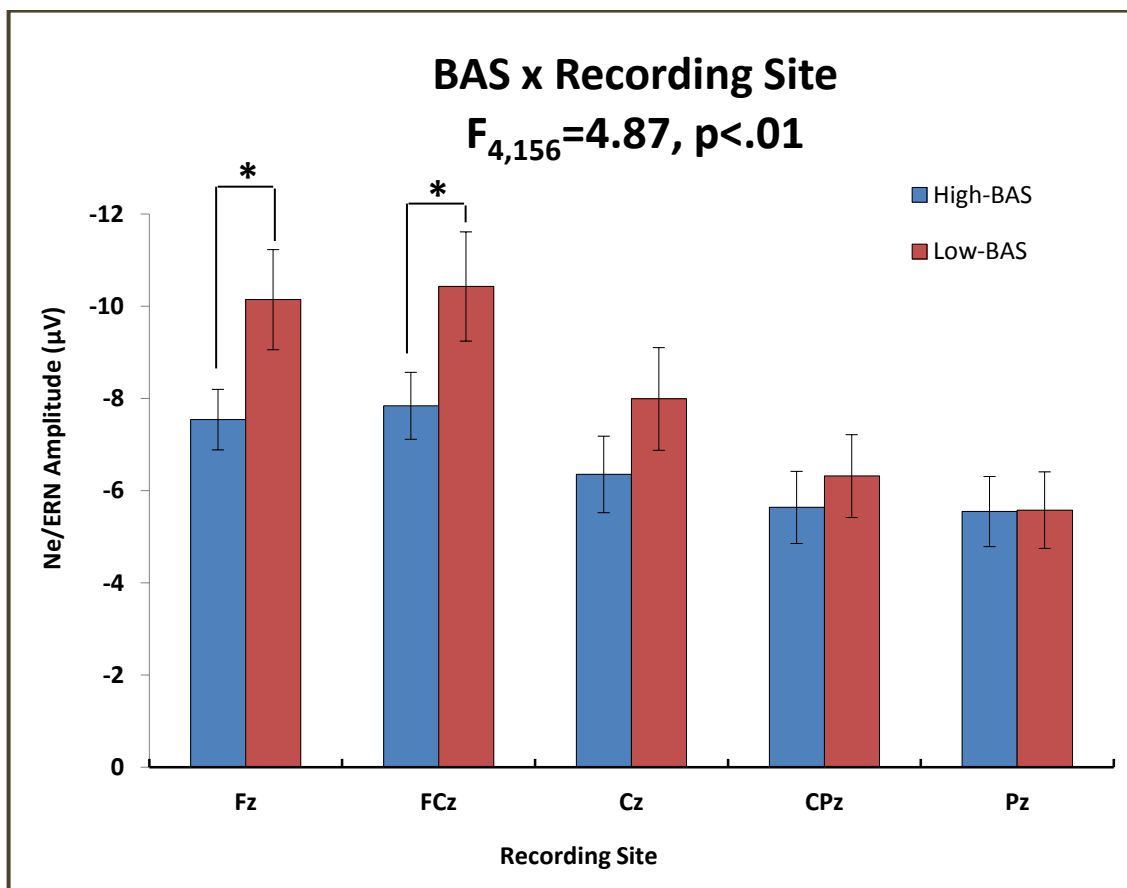


FIG. 36

Inoltre i risultati hanno mostrato un effetto principale della classe (*High vs Low BAS*) sulla latenza della Ne/ERN ($F_{1,39}=4.14$, $p<.05$; v. Fig. 38 e 39), nella direzione di una latenza significativamente maggiore del picco di questa componente nei soggetti con alti punteggi BAS (130.2 ± 27.4 vs 115.5 ± 29.3 ms).

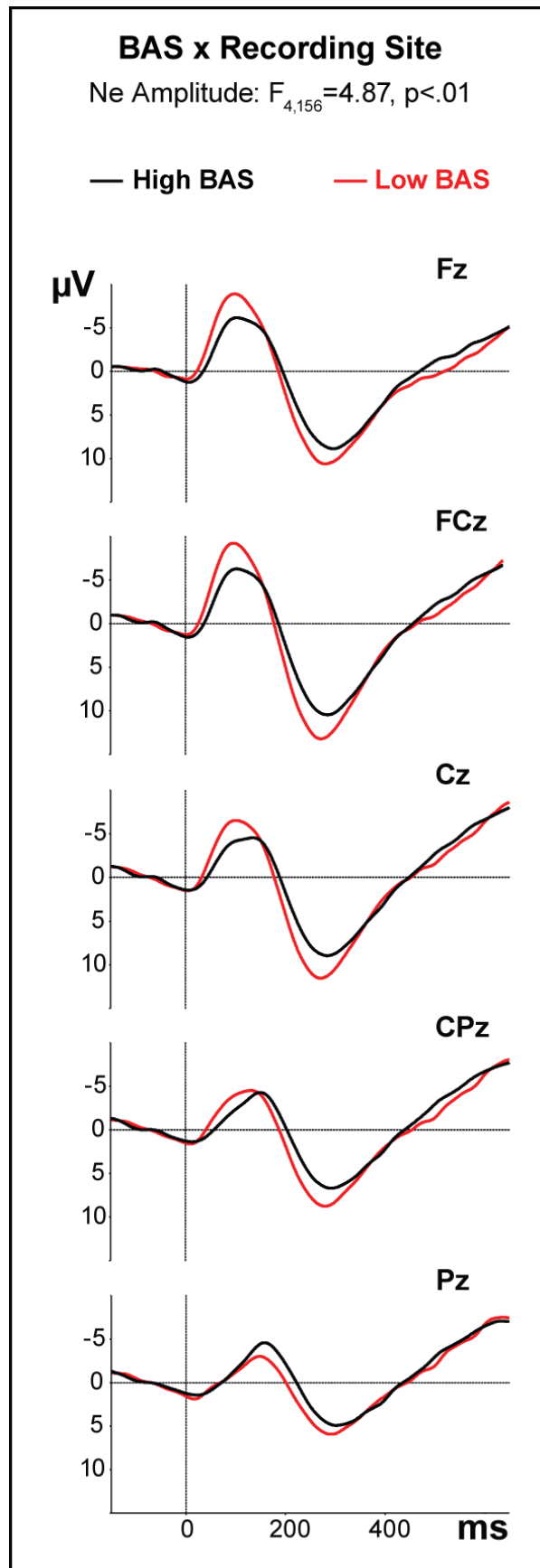


FIG. 37

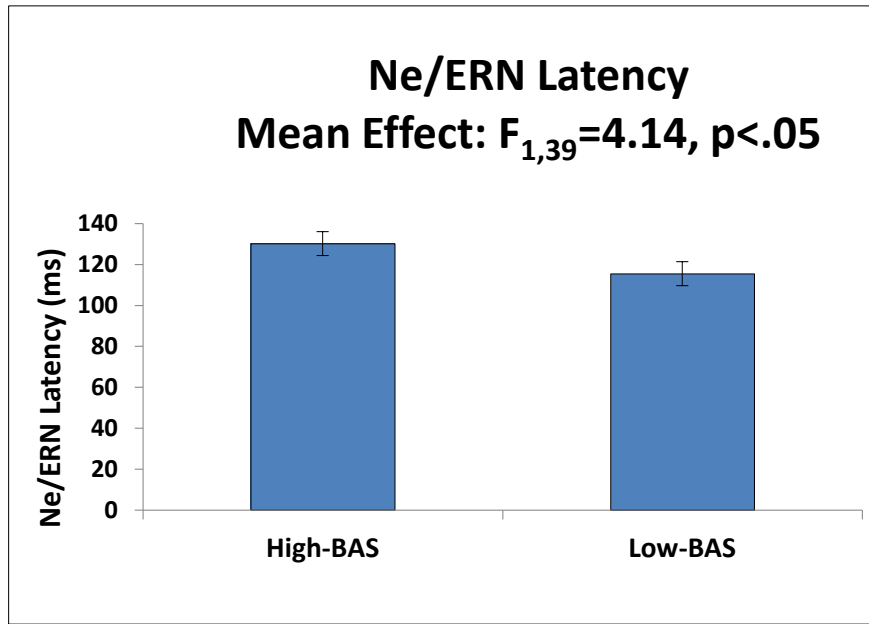


FIG. 38

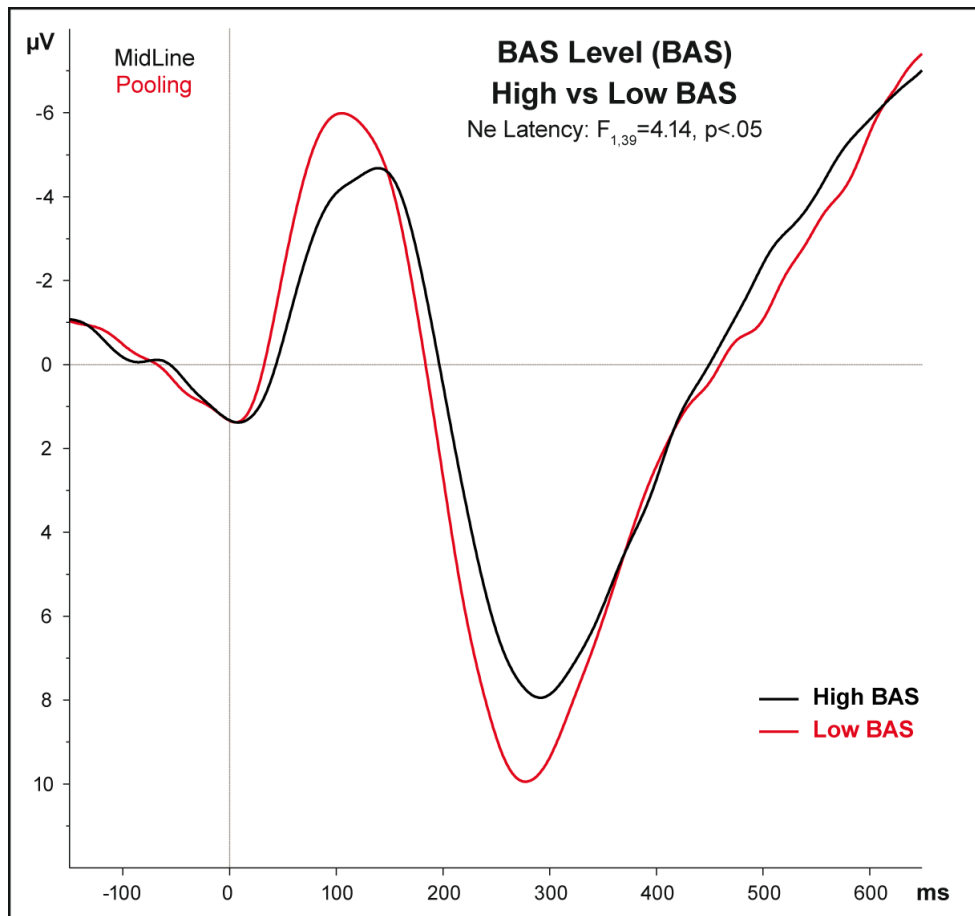


FIG. 39

5.8.3 Risultati correlazionali sulla localizzazione

Le analisi correlazionali hanno evidenziato diverse relazioni significative, presentate nelle tabelle 15 e 16. Seppure queste analisi riguardano indici che per loro natura posseggono forti collinearità, i risultati hanno comunque permesso sia l'esclusione di possibili effetti dovuti al rumore che, a fini puramente speculativi, una verifica dei *network* corticali coinvolti nei meccanismi di detezione dell'errore e inibizione della risposta. Per il *timeframe* della Ne/ERN, le analisi hanno mostrato una correlazione significativa positiva tra l'ampiezza di picco Ne/ERN, per tutti i siti della linea mediana, e l'attivazione della parte ventrale della corteccia anteriore cingolata in entrambi gli emisferi (BA24; v. Tab. 15). I valori r di tali correlazioni sembrano indicare comunque una maggiore attivazione della BA24 nell'emisfero destro. Le correlazioni hanno poi mostrato una relazione positiva tra ampiezze di picco Ne/ERN, solo per il sito di registrazione Fz, con l'attivazione della parte rostrale della corteccia cingolata anteriore in entrambi gli emisferi (BA32; rispettivamente $r=0.38$ e $r=0.35$, $p<.05$; v. Tab. 15). Inoltre le analisi hanno mostrato forti correlazioni, sempre positive, tra l'ampiezza di picco Ne/ERN e l'attivazione del cingolo posteriore in entrambi gli emisferi (BA31; v. Tab. 15), risultando significative su quasi tutti i siti della linea mediana ad eccezione di Pz. I valori della r riportati in tabella 15 sembrano indicare anche in questo caso un maggiore coinvolgimento dell'emisfero destro. Infine, le correlazioni hanno mostrato che l'attivazione della parte rostrale dell'ACC, nel *timeframe* dell'area di picco Ne/ERN, ha avuto relazioni significative con la successiva ampiezza di picco della Pe sui siti centro parietali (CPz e Pz; v. Tab. 15).

Nel *timeframe* dell'area di picco Pe, le analisi hanno mostrato diverse correlazioni significative con quasi tutte le aree prese in esame (v. Tab. 16). Sono state riscontrate correlazioni significative tra l'ampiezza di picco della Pe, sui siti centro-parietali (CPz e Pz), con l'attivazione media della BA24 e, su FCz, con l'attivazione della BA32 (v. Tab. 16). Le analisi hanno inoltre mostrato correlazioni significative, principalmente per i siti fronto-centrali (Fz, FCz e Cz), tra l'ampiezza di picco Pe e le attivazioni medie della corteccia inferiore frontale (BA45 e BA47) in entrambi gli emisferi, con correlazioni più forti e più diffuse per la BA47 (v. Tab. 16). Infine, per quasi tutti i siti, escluso Pz, le ampiezze di picco Pe hanno correlato significativamente anche con l'attivazione media del cingolo posteriore nell'emisfero destro.

Timeframe AREA Ne/ERN (90-160 ms)

AMPIEZZA	BA24		BA32		BA45		BA47		BA7		BA31	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Ne/ERN												
Fz	0.600	0.616	*0.380	*0.355	0.261	0.172	0.328	0.232	0.057	0.083	0.566	0.619
FCz	0.594	0.611	0.340	0.304	0.221	0.173	0.292	0.226	0.007	0.032	0.568	0.614
Cz	***0.478	***0.488	0.283	0.233	0.135	0.133	0.223	0.180	-0.065	-0.037	***0.509	0.561
CPz	***0.447	***0.456	0.196	0.159	0.154	0.108	0.197	0.138	-0.073	-0.044	*0.396	**0.440
Pz	0.341	*0.349	0.067	0.036	0.071	-0.007	0.084	0.010	-0.088	-0.068	0.159	0.191
Pe												
Fz	0.033	0.006	0.183	0.169	0.216	0.109	0.247	0.153	-0.051	-0.042	0.136	0.177
FCz	0.020	-0.019	0.281	0.283	0.306	0.179	*0.347	0.235	-0.063	-0.041	0.175	0.244
Cz	-0.046	-0.086	0.324	0.317	0.197	0.129	0.289	0.194	-0.193	-0.165	0.140	0.229
CPz	-0.018	-0.063	*0.362	*0.359	0.260	0.138	0.338	0.210	-0.092	-0.071	0.272	0.341
Pz	-0.025	-0.064	*0.376	*0.364	0.227	0.157	0.323	0.218	-0.276	-0.235	0.220	0.324

Grassetto p<.0001, Corsivo p<.001, *** p<.02, ** p<.01, * p<.05

TABELLA 15 Correlazioni tra ampiezza di picco Ne/ERN e Pe con il grado di attivazione medio delle aree cerebrali, per l'emisfero sinistro e destro, nel *timeframe* della area di picco della Ne/ERN. **BA24**=Anteriore Cingolata parte Dorsale, **BA32**=Anteriore Cingolata parte Ventrale, **BA45**=Giro inferiore frontale parte Ventrale, **BA47**=Giro inferiore frontale parte Dorsale, **BA7**=Precuneo, **BA31**=Giro del Cingolo Posteriore.

Timeframe Pe (240-310 ms)

AMPIEZZA	BA24		BA32		BA45		BA47		BA7		BA31	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Ne/ERN												
Fz	0.159	0.172	-0.003	0.024	0.130	-0.024	0.157	0.045	-0.187	-0.203	-0.233	-0.242
FCz	0.140	0.157	-0.042	-0.030	0.085	-0.046	0.111	0.010	-0.238	-0.253	-0.260	-0.258
Cz	0.156	0.169	0.003	-0.057	0.028	-0.133	0.054	-0.103	-0.253	-0.263	-0.237	-0.228
CPz	0.129	0.140	0.056	-0.021	-0.044	-0.175	-0.086	-0.178	-0.239	-0.246	-0.270	-0.276
Pz	0.121	0.129	0.116	-0.001	-0.129	-0.247	-0.194	-0.266	-0.202	-0.200	-0.217	-0.216
Pe												
Fz	0.654	0.681	0.311	0.279	0.258	*0.381	0.310	**0.434	0.000	0.016	*0.381	***0.469
FCz	0.737	0.754	*0.400	*0.350	*0.372	*0.430	**0.424	***0.487	-0.049	-0.037	*0.380	***0.474
Cz	<i>0.610</i>	0.632	0.286	0.192	*0.344	*0.373	**0.439	*0.400	-0.149	-0.134	0.302	**0.411
CPz	***0.520	***0.529	0.312	0.294	0.337	0.337	**0.429	**0.420	-0.047	-0.037	0.307	*0.388
Pz	**0.405	**0.420	0.217	0.125	0.314	0.226	*0.371	0.241	-0.234	-0.222	0.001	0.079

Grassetto p<.0001, Corsivo p<.001, *** p<.02, ** p<.01, * p<.05

TABELLA 16 Correlazioni tra ampiezza di picco Ne/ERN e Pe con il grado di attivazione medio delle aree cerebrali, per l'emisfero sinistro e destro, nel *timeframe* della area di picco della Pe. **BA24**=Anteriore Cingolata parte Dorsale, **BA32**=Anteriore Cingolata parte Ventrale, **BA45**=Giro inferiore frontale parte Ventrale, **BA47**=Giro inferiore frontale parte Dorsale, **BA7**=Precuneo, **BA31**=Giro del Cingolo Posteriore.

5.9 Discussioni

Come detto in precedenza, la capacità di modificare un processo in corso mediante l'intervento dell'inibizione è determinante ai fini di un comportamento adattivo. Inibire una risposta motoria predominante rappresenta quindi un forte atto di controllo che generalmente viene regolato dalle aree prefrontali del cervello (Fuster, 2001; Ridderinkhof *et al.* 2004). Il controllo inibitorio è quindi un aspetto centrale delle funzioni esecutive (Barkley, 1999; Schachar & Logan, 1990). Deficit in questi processi di controllo sono stati riscontrati in pazienti affetti da sindrome di Huntington (Farrow *et al.*, 2007), con sintomi depressivi (Whitmer and Banich, 2007), in persone affette da Alzheimer e deficit cognitivi (Treitz *et al.*, 2007), pazienti bipolari (Mur *et al.*, 2007) e in generale in soggetti con gravi lesioni corticali (Mathias and Wheaton, 2007). Inoltre tali deficit si ritiene siano alla base di disordini dello sviluppo quali l'*Attention Deficit Hyperactivity Disorders* (ADHD) (APA, 1994; Barkley, 1997).

Indici comportamentali specifici, quali la reazione al segnale di arresto (*stop signal*) permettono di individuare e studiare il tempo e l'origine dei processi di inibizione. In particolar modo nel compito di *Stop-Signal*, lo *Stop Signal Reaction Time* (SSRT), costituisce un'importante misura dei processi di controllo cognitivo coinvolti nell'azione di inibizione della risposta (Logan, 1997). Tale indice permette di valutare una misura del tempo necessario a un individuo per riuscire a inibire una risposta già programmata ed in fase di emissione. La valutazione dell'errore a seguito di una mancata inibizione assume in questo contesto un ruolo chiave nel conseguente riadattamento delle strategie di risposta. In letteratura è ormai ampiamente riconosciuto il ruolo del sistema di monitoraggio dell'errore, la cui sede neurofunzionale sembra risiedere nella corteccia anteriore cingolata (ACC).

Nel presente studio, l'SSRT è risultato particolarmente indicativo della *performance* mostrando infatti correlazioni significative con la vincita totale e determinando in parte, insieme con l'accuratezza delle risposte ai *trial* di *Go* (Go_Perc), il compenso finale ottenuto dai soggetti. Poiché lo *Stop-Signal Task* è un paradigma complesso che unisce due compiti di *choice reaction time*, non è però possibile arrivare a concludere che soggetti con scarso controllo inibitorio (*Low Control*) abbiano ottenuto compensi minori. Infatti, come mostrato in tabella 10, l'SSRT ha correlato positivamente con

l'accuratezza ai *Go* che è stata la variabile determinante per la *performance* monetaria finale riportando una correlazione di 0.99. Questo è dovuto al fatto che la vincita in questo compito era esclusivamente legata all'accuratezza nei *trial* di *Go* piuttosto che al controllo inibitorio nei *trial* di *stop*. Infatti, poiché lo *stop signal delay* (SSD) variava in base ad un algoritmo che fissa al 50% la probabilità di inibire correttamente le risposte, di conseguenza il guadagno tra vincita e perdita nei *trial* di *stop* tendeva a zero. Tale ipotesi è ulteriormente confermata dai confronti tra le medie delle due classi di soggetti (*High vs Low Control*) riportate in tabella 11.

Di particolare interesse invece le correlazioni che l'SSRT ha mostrato con gli indici elettrofisiologici, dove ad SSRT più lunghi sono risultate associate latenze di picco Ne/ERN maggiori sui siti parietali e ampiezze di picco minori della Pe su tutti i siti della linea mediana. Gli effetti principali riscontrati dall'ANOVA hanno infatti confermato tali differenze tra i soggetti con alti e bassi livelli di controllo inibitorio, per quanto riguarda la latenza del picco Ne/ERN e l'ampiezza della Pe. Secondo l'RCM, una maggiore ampiezza della Ne/ERN esprime una situazione di maggiore conflitto che si associa generalmente ad una maggiore latenza di tale componente. I risultati ottenuti confermano in parte tale assunzione, poiché sebbene non significativo, i dati hanno mostrato un trend nella direzione di una maggiore ampiezza della Ne/ERN nei soggetti con un controllo più forte (*High Control*). Di contro, in questi soggetti la latenza di picco era minore rispetto ai soggetti con scarso controllo. In accordo con Stahl & Gibbons (2007), soggetti con un minor controllo inibitorio (*Low Control*) sembrano avere una ridotta sensibilità alla situazione conflittuale che ha probabilmente richiesto in questi soggetti un tempo significativamente maggiore per la detezione e il processamento dell'errore. La latenza, infatti, come componente descrittiva dei biopotenziali e dei potenziali in genere, è solitamente indicativa del tempo impiegato per il processamento delle informazioni (Hillyard & Picton, 1986). Le differenze individuali nella Ne/ERN potrebbero così suggerire che tali individui siano caratterizzati da un sistema di monitoraggio meno efficiente (Stahl & Gibbons, 2007). Inoltre, in relazione all'ampiezza della Pe, i risultati hanno mostrato una ridotta componente positiva nei soggetti con scarso controllo inibitorio (*Low Control*). La Pe, come riportato in altre ricerche (Falkestein *et al.*, 2000; Nieuwenhuis *et al.*, 2001), è una deflessione positiva del potenziale che segue la Ne/ERN. Tale componente è stata

associata alla consapevolezza e alla salienza dell'errore. Come riscontrato da Nieuwenhuis e collaboratori (2001) tale componente era infatti molto ridotta o quasi assente nel caso di errori inconsapevoli. Questo dato è stato confermato da diversi studi tra i quali quello di Endrass e colleghi (2005) nel quale è stato utilizzato un compito di *Stop-Signal* con risposte oculari, che ha permesso così agli autori di modulare la consapevolezza dell'errore. Nel presente studio si è optato invece per un compito di *Stop-Signal* classico, nel quale la commissione di errori dovuti alla mancata inibizione era abbastanza chiara al soggetto. In accordo con le ipotesi di partenza, tale componente ha mostrato forti relazioni con le capacità inibitorie. Nella presente ricerca, una variabile rilevante è stata l'introduzione di un compenso monetario che può aver influenzato a diversi livelli i comportamenti messi in atto dalle due classi di soggetti presi in considerazione. Per quanto riguarda i soggetti con basso controllo inibitorio, il compenso sembra aver superato gerarchicamente l'importanza del successo ai *trial* di *stop*. Ciò vale a dire che questi individui, attribuendo probabilmente poca importanza all'errore dovuto al fallimento inibitorio, hanno attuato una strategia esclusivamente diretta alla vincita, sacrificando il carico inibitorio previsto dal compito di *Stop-Signal*. Di contro, il dato della maggiore ampiezza di picco della *Pe* riscontrato nei soggetti con un maggiore controllo, sembrerebbe indicare che tali individui hanno invece investito molto sul successo nell'inibire la risposta, sacrificando involontariamente il compenso monetario. Questa inferenza è in linea con diverse ricerche che hanno mostrato come tale componente sia associata anche ad "azioni di rimedio", ossia all'attuazione di strategie volte a modificare il comportamento in atto apprendendo dagli errori (Falkestein *et al.*, 2000; Nieuwenhuis *et al.*, 2001). In considerazione di ciò il comportamento adottato dai soggetti con alto controllo, ha portato ad ottenere una migliore prestazione al compito inibitorio di *Stop-Signal*, e una scarsa *performance* al compito monetario.

Sebbene una ERN più ampia si riscontra nelle risposte legate alla perdita di denaro (Gehring & Willoughby, 2002; De Pascalis *et al.*, 2010), è stato anche osservato che tale componente può essere modulata dal contesto motivazionale legato all'azione o dalla componente affettivo-negativa della risposta (Gehring & Willoughby, 2002; Hajcak *et al.*, 2005b; Hajcak *et al.*, 2005c; Holroyd & Coles, 2002; Luu, Tucker, & Makeig, 2004). A corroborare questa ipotesi, le correlazioni tra la percentuale di

risposte inibite correttamente (Stop_Perc), hanno mostrato una relazione negativa significativa con la latenza della Ne e una relazione positiva significativa con l'ampiezza della Pe su tutti i siti della linea mediana. Tale pattern di risposte sembrerebbe ricalcare i risultati ottenuti per i soggetti *High Control*, come in parte confermato dal trend non significativo riscontrato nei t test. In particolare le correlazioni potrebbero indicare che una più veloce ed efficace valutazione dell'errore, abbia portato ad una maggiore accuratezza negli *stop trial (High Stop Accuracy)*, come ulteriormente confermato dalle analisi condotte per queste classi di soggetti.

Nel tracciare un profilo dell'individuo caratterizzato da un forte controllo inibitorio, ulteriori apporti vengono dai dati dal tempo di reazione ai *Go*. In accordo con le ipotesi avanzate da Stahl & Gibbons (2007), le correlazioni hanno mostrato che a tempi di reazione lunghi per gli stimoli *go*, corrispondevano SSRT minori. Secondo gli autori tale dato indicherebbe una strategia che prevede un criterio di attesa del probabile segnale di *stop* in arrivo. I dati ottenuti in questo studio, mostrano una correlazione negativa tra la latenza della Ne/ERN e i *Go_RT*, e successivamente l'ANOVA ha riportato effetti principali sull'ampiezza e la latenza di tale componente, nella direzione di una minore latenza ed maggiore ampiezza di picco della Ne/ERN nei soggetti con tempi di risposta più lunghi. Tali dati confermerebbero, in accordo con Botvinick (2001), che questa strategia di attesa provocherebbe un forte aumento del conflitto, costringendo gli stessi individui ad un eccessivo monitoraggio del conflitto a carico della corteccia anteriore cingolata (ACC). Questa particolare attivazione, esplicita da una maggiore ampiezza della ERN si può osservare in maniera patologica anche in soggetti con disturbo ossessivo-compulsivo, in cui il comportamento è caratterizzato da una eccessiva dipendenza dal controllo (Gehring & Himle, 2000).

In letteratura sono presenti diverse ricerche che hanno mostrato una relazione tra la sensibilità al premio e alla punizione e le modulazioni della Ne/ERN. In particolare, sebbene numerose ricerche abbiano riscontrato una maggiore ampiezza della Ne/ERN negli individui sensibili alla punizione o ansiosi (Amodio *et al.*, 2008; Dikman & Allen, 2000; Hajcak *et al.*, 2003; 2004), in questo studio non sono state trovate interazioni significative tra la variabile BIS e le componenti elettrofisiologiche prese in esame (Ne/ERN e Pe). Di contro il BAS ha mostrato modulazioni significative della componente precoce della ERN, nella direzione di una maggiore latenza ed una minore

ampiezza nei soggetti con alti livelli di BAS, principalmente sui siti fronto-centrali. Come postulato dalla RST, dalla dimensione del BAS dipende il tratto temperamentale dell'impulsività e nel contesto di questa ricerca, tali individui sembrano aver ricalcato uno stile di *performance* associabile a quello dei soggetti con uno scarso controllo inibitorio. Dal punto di vista dell'RCM questi risultati potrebbero indicare che i soggetti BAS+ mostrino una minore sensibilità alle condizioni di alto conflitto associato ad una strategia che non poteva prevedere un criterio di attesa troppo elevato. Lo stile impulsivo di questi soggetti potrebbe essere inoltre legato ad una minore abilità a imparare dagli errori (Holroyd e Coles, 2002) sebbene non siano state riscontrate modulazioni della componente Pe. D'altro canto, tali individui, in un contesto che oltre al compito di *Stop-Signal* prevedeva un compenso monetario, sono stati rinforzati positivamente dalla vincita, che come detto in precedenza non dipendeva dalla *performance* inibitoria. In tale ottica i risultati possono quindi essere anche letti in chiave della RLT (Holroyd e Coles, 2002). In particolare la minore ampiezza della Ne/ERN riscontrata nei soggetti con alti livelli di BAS potrebbe essere attribuita ad una superficiale valutazione della *mismatch* provocata dalla discrepanza tra il risultato predetto e quello ottenuto nel caso di una mancata inibizione.

Come affermato da Rubia e collaboratori (2003) i meccanismi di controllo inibitorio e di individuazione dell'errore sono tra le funzioni più evolute dei processi di autoregolazione nell'uomo. Tali autori utilizzando un disegno sperimentale che ha previsto l'utilizzo di un compito *Stop-Signal* con *tracking algorithm*, hanno potuto distinguere differenti regioni cerebrali implicate nell'inibizione della risposta e nella detezione dell'errore, attribuendo il primo meccanismo alle aree della corteccia prefrontale inferiore destra e il secondo alle aree prefrontali mediali. Al fine di studiare la relazione tra questi diversi meccanismi e di verificare le ipotesi proposte da Rubia e colleghi (2003), in questo studio sono stati localizzati i generatori delle componenti Ne/ERN e Pe utilizzando sLORETA. Come è possibile vedere nelle tabelle di correlazione (v. Tab. da 15 a 18) sono state riscontrate diverse attivazioni in determinate aree. In linea con numerose ricerche, le correlazioni nel *timeframe* dell'area di picco della Ne/ERN hanno mostrato una associazione con l'attivazione della parte rostrale (BA32) e dorsale (BA24) della corteccia anteriore cingolata. Inoltre la correlazione tra il picco Ne/ERN e l'attivazione del cingolo posteriore (BA31), sembra confermare il

contributo di quest'area nel processamento dell'errore, come riscontrato da Menon e colleghi (2001). Secondo gli autori, i circuiti di monitoraggio dell'errore sembrano coinvolgere un circuito più ampio di regioni cerebrali rispetto a quello precedentemente ipotizzato attraverso lo studio degli ERP.

In questo studio l'attenzione si è focalizzata su una particolare situazione creata dal tipo di compito scelto, che sottintende una sovrapposizione, tra il sistema di monitoraggio e quello di inibizione, creata dalla valutazione di un errore commesso a seguito di una mancata inibizione. In questo contesto i risultati sembrano mostrare, in accordo con quanto riscontrato da Rubia e colleghi (2003), che l'errore attivi le aree mediali della corteccia prefrontale, implicate nell'inibizione della risposta motoria (BA45 e BA47). Le correlazioni nel *timeframe* dell'area di picco della Pe hanno mostrato una forte relazione positiva tra l'ampiezza di questa componente e l'attivazione della BA45 e BA47. Sembrerebbe quindi che la Pe, generata a seguito di un errore dovuto ad una mancata inibizione, andrebbe a riattivare anche quelle aree cerebrali che risultano deputate all'inibizione della risposta motoria in un compito di *Stop-Signal* (Aron, 2007). Tale riattivazione corroborerebbe l'ipotesi, formulata da Rubia e colleghi (2003), secondo la quale il ruolo di un coinvolgimento delle aree inferiori frontali nel monitoraggio dell'errore rappresenti una parte di un circuito attentivo generico, innescato dalla mancata inibizione, che provvede ad incrementare un'*attenzione all'azione* o ad incrementare l'allocazione delle risorse attentive al fine di prevenire la commissione di ulteriori errori. Sebbene l'utilizzo del software sLORETA fornisca localizzazioni su basi probabilistiche, la risoluzione temporale precisa che proviene dagli ERP permette di associare tali attivazioni ad una specifica area del potenziale, con un margine di errore molto basso. In conclusione le correlazioni tra l'attivazione delle aree della corteccia frontale inferiore (BA45 e BA47) in corrispondenza dell'ampiezza di picco della Pe, confermano le ipotesi di Falkenstein (2000). In particolare, nel complesso i risultati sembrerebbero confermare il ruolo chiave di tale componente nelle "azioni di rimedio" o meglio, nelle modificazioni del comportamento in atto ai fini adattivi.

5.10 Conclusione

Nel presente studio l'utilizzo di un compito di *Stop-Signal* legato ad una vincita monetaria ha generato due diversi stili comportamentali nei soggetti. In base alle loro motivazioni e predisposizioni, i partecipanti hanno dato più peso alla *performance* inibitoria in un caso e alla performance monetaria nell'altro, a prescindere dalle differenze individuali. La scelta tra le due *performance* si è chiaramente basata sulla capacità di gestire il conflitto tra il compito primario e il compito inibitorio. In altre parole i soggetti caratterizzati da un basso controllo, destinati a fallire nel compito inibitorio, hanno focalizzato le loro risorse sul compito primario adottando una strategia di risposta più cauta, che riducesse il conflitto tra le due risposte concomitanti. Tali differenti strategie sono chiaramente espresse dalle differenze registrate attraverso gli ERP, che hanno mostrato una ridotta sensibilità al conflitto nei soggetti incapaci di un buon controllo inibitorio. Come proposto da Botvinick (2007), anche questo studio ha portato evidenze a favore di un'integrazione tra i modelli proposti dall'RCM e quelli proposti dalla RLT. Probabilmente questo è dovuto al fatto che i postulati dell' RCM sono più focalizzati sulla mera situazione conflittuale, mentre la RLT integrando, in maniera più ampia il monitoraggio e l'apprendimento dall'errore implica la considerazione delle differenze individuali nel controllo inibitorio. In quest'ottica la modulazione della ERN nei soggetti impulsivi (alti livelli di BAS) ha mostrato una ridotta capacità di gestire il conflitto probabilmente legata ad una mancata considerazione del compito inibitorio. Infine in questo studio, tramite i risultati delle localizzazioni, ha dato nuovi supporti a favore di una connessione tra i sistemi di monitoraggio dell'errore e dell'inibizione della risposta motoria.

Conclusione generale

I due lavori qui presentati hanno permesso di studiare in maniera approfondita i meccanismi di *gating* sensomotorio scindendoli in due componenti: una maggiormente sensoria ed una marcatamente motoria. Inoltre la misurazione dei tratti temperamentali ha permesso di comprendere meglio l'apporto deficitario che alcuni stili comportamentali possono avere su tali meccanismi. Per quanto riguarda l'analisi sensoriale dello stimolo, il primo esperimento ha mostrato un deficit da parte degli individui ansiosi che hanno attribuito un eccessivo carico emotivo allo stimolo, riportando una risposta di startle potenziata anche in assenza di un vero contesto minaccioso. Anche la paura sembra aver influenzato tale risposta, non tanto nel suo potenziamento, come era ipotizzabile, quanto nel coinvolgimento di circuiti cerebrali legati alla risposta motoria. Sembrerebbe che la paura possa quindi inficiare principalmente il funzionamento successivo della parte motoria dei processi di *gating* piuttosto che quella sensoria. Di contro l'ansia, provocando uno stato disfunzionale di ipervigilanza verso un contesto aspecifico, non sembra giocare un ruolo chiave nell'attivazione di tali aree. Questo è ulteriormente confermato dai risultati del secondo esperimento, dove le variabili di personalità sono state meglio espresse dagli indici comportamentali manifesti. In particolare è possibile attribuire uno stile ansioso a quei soggetti caratterizzati da un forte controllo e uno stile impulsivo a quelli caratterizzati da uno scarso controllo. Uno stile comportamentale ansioso, in un contesto non minaccioso, ha prodotto un alto monitoraggio del compito che si è riflesso sui successivi meccanismi di *gating* motorio, permettendo a tali individui di eseguire una buona *performance* inibitoria. Uno stile comportamentale impulsivo, invece, sembra essere stato determinante nell'esplicazione deficitaria dei meccanismi di *gating* motorio, poiché tali individui hanno infatti ottenuto *performance* inibitorie più scarse, non essendo in grado di controllare in maniera funzionale la situazione.

Sia la risposta di startle che il compito di *Stop-Signal*, producendo indici comportamentali manifesti potrebbero quindi rivelarsi degli ottimi strumenti per valutare fattori predisponenti e precipitanti dell'insorgere di condizioni patologiche, affiancati alla comune diagnostica psicometrica.

Infine potrebbe rivelarsi interessante la creazione di un disegno sperimentale che preveda l'utilizzo concomitante di entrambi i paradigmi, al fine di valutare l'influenza di uno stato di allerta generalizzato sulle capacità di inibizione motoria.

- Abduljawad, K. a J., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1999). Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition: comparison of the acoustic startle eyeblink response and the N1/P2 auditory-evoked response in man. *Journal of Psychopharmacology*, *13*(1), 3-9. doi: 10.1177/026988119901300101.
- Abduljawad, K. a J., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2001). Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *Journal of Psychopharmacology*, *15*(4), 237-242. doi: 10.1177/026988110101500402.
- Abel, K. M., Jolley, S., Hemsley, D. R., & Geyer, M a. (2004). The influence of schizotypy traits on prepulse inhibition in young healthy controls. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *18*(2), 181-8. doi: 10.1177/0269881104042617.
- Adler, L E, Pachtman, E., Franks, R. D., Pecevich, M., Waldo, M C, & Freedman, R. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological psychiatry*, *17*(6), 639-54. Retrieved February 10, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7104417>.
- Akerfelt, A., Colonius, H., & Diederich, A. (2006). Visual-tactile saccadic inhibition. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, *169*(4), 554-63. doi: 10.1007/s00221-005-0168-x.
- Amodio, D. M., Master, S. L., Yee, C. M., & Taylor, S. E. (2008). Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation systems: implications for theories of self-regulation. *Psychophysiology*, *45*(1), 11-9. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00609.x.
- Amorapanth, P., LeDoux, J E, & Nader, K. (2000). Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear-arousing stimulus. *Nature neuroscience*, *3*(1), 74-9. doi: 10.1038/71145.
- Angrilli, a, Mauri, A., Palomba, D., Flor, H, Birbaumer, N., Sartori, G., *et al.* (1996). Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain : a journal of neurology*, *119* (Pt 6(1996), 1991-2000. Retrieved November 20, 2010, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010003>.
- Arnett, P. A., & Newman, J.P. (2000). Gray's three-arousal model: An empirical investigation. *Personality and Individual Differences*, *28*(6), 1171-1190. doi: 10.1016/S0191-8869(99)00169-5.

- Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 13(3), 214-28. doi: 10.1177/1073858407299288.
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, Dawn M, Logan, Gordon D, Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11860-4. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2424-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006.
- Aron, A. R., Robbins, Trevor W, & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170-7. doi: 10.1016/j.tics.2004.02.010.
- Asrress, K. N., & Carpenter, R. H. (2001). Saccadic countermanding: a comparison of central and peripheral stop signals. *Vision research*, 41(20), 2645-51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520510>.
- Avila, C, Moltó, J., & Segarra, P. (1995). Sensitivity to Conditioned or Unconditioned Stimuli: What Is the Mechanism Underlying Passive Avoidance Deficits in Extraverts? *Journal of Research in Personality*, 29(4), 373–394. Elsevier. doi: 10.1006/jrpe.1995.1022.
- Avila, C., & Parcet, M. A. (2001). Personality and inhibitory deficits in the stop-signal task: the mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 31(6), 975–986. Elsevier. doi: 10.1016/S0191-8869(00)00199-9.
- Avila, César. (1994). Sensitivity to punishment and resistance to extinction: a test of Gray's behavioral inhibition system. *Personality and Individual Differences*, 17(6), 845–847. Elsevier. doi: DOI: 10.1016/0191-8869(94)90051-5.
- Bakshi, V. P., Geyer, M.A., Taaid, N., & Swerdlow, N.R. (1995). A comparison of the effects of amphetamine, strychnine and caffeine on prepulse inhibition and latent inhibition. *Behavioural pharmacology*, 6(8), 801-809. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224383>.
- Ball, S. A., & Zuckerman, M. (1990). Sensation seeking, Eysenck's personality dimensions and reinforcement sensitivity in concept formation. *Personality and Individual Differences*, 11(4), 343-353. doi: DOI: 10.1016/0191-8869(90)90216-E.

- Band, G., & Van Boxtel, G. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms: Review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychologica*, *101*(2-3), 179–211. Elsevier. doi: 10.1016/S0001-6918(99)00005-0.
- Barkley, R. A. (1999). Response inhibition in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *5*(3), 177–184. John Wiley & Sons. doi: 10.1002/(SICI)1098-2779.
- Barkley, R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology review*, *11*(1), 1-29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11392560>.
- Barto, A. G. (1995). Adaptive critics and the basal ganglia. In J. Houk, J. Davis, & D. Beiser (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia* (pp. 215-232). Cambridge, MA: MIT Press.
- Bartussek, D., Becker, G., Diedrich, O., Naumann, E., & Maier, S. (1996). Extraversion, neuroticism, and event-related brain potentials in response to emotional stimuli. *Personality and Individual Differences*, *20*(3), 301–312. Elsevier. doi: 10.1016/0191-8869(95)00175-1.
- Bartussek, Dieter, Diedrich, Oliver, Naumann, Ewald, & Collet, W. (1993). Introversion-extraversion and Event-Related Potential (ERP): A test of J.A. Gray's theory. *Personality and Individual Differences*, *14*(4), 565-574. doi: DOI: 10.1016/0191-8869(93)90149-W.
- Bedard, A.-C., Nichols, S., Barbosa, J., Schachar, R., Logan, Gordon, & Tannock, R. (2002). The Development of Selective Inhibitory Control Across the Life Span. *Developmental Neuropsychology*, *21*(1), 93-111. doi: 10.1207/S15326942DN2101_5.
- Bitsios, P., & Giakoumaki, S. G. (2005). Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *55*(2), 229-41. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.08.002.
- Blair, C., Peters, R., & Granger, D. (2004). Physiological and neuropsychological correlates of approach/withdrawal tendencies in preschool: further examination of the behavioral inhibition system/behavioral activation system scales for young children. *Developmental psychobiology*, *45*(3), 113-24. doi: 10.1002/dev.20022.
- Blumenthal, T., Chapman, J., & Muse, K. (1995). Effects of social anxiety, attention, and extraversion on the acoustic startle eyeblink response. *Personality and Individual Differences*, *19*(6), 797-807. doi: 10.1016/S0191-8869(95)00120-4.
- Blumenthal, Terry D. (1999). Short Lead Startle Modification. In Michael E Dawson, Anne M Schell, & A. H. Böhmelt (Eds.), *Startle modification: implications for*

neuroscience, cognitive science, and clinical science (pp. 51-71). Cambridge: Cambridge University Press.

- Blumenthal, Terry D, Cuthbert, Bruce N, Filion, Diane L, Hackley, S., Lipp, O. V., & Bostel, A. van. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*(1), 1-15. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x.
- Boksem, M. a S., Tops, M., Kostermans, E., & De Cremer, D. (2008). Sensitivity to punishment and reward omission: evidence from error-related ERP components. *Biological psychology*, *79*(2), 185-92. doi: 10.1016/j.biopsycho.2008.04.010.
- Boksem, M. A. S., Tops, M., Wester, A. E., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2006). Error-related ERP components and individual differences in punishment and reward sensitivity. *Brain research*, *1101*(1), 92-101. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.004.
- Botvinick, M.M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 356. Psychonomic Society Publications. doi: 10.3758/CABN.7.4.356.
- Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., & Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624. American Psychological Association. doi: 10.1037//0033-295X.108.3.624.
- Botvinick, Matthew M, Cohen, Jonathan D, & Carter, Cameron S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*, *8*(12), 539-46. doi: 10.1016/j.tics.2004.10.003.
- Bostel, G. J. M. van, Der Molen, M. W. van, Jennings, J.R., & Brunia, C. H. M. (2001). A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, *58*(3), 229–262. Elsevier. doi: 10.1016/S0301-0511(01)00117-X.
- Bracha, H. S. (2004). Freeze, flight, fight, fright, faint: adaptationist perspectives on the acute stress response spectrum. *CNS spectrums*, *9*(9), 679-85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337864>.
- Braff, D L, Grillon, C., & Geyer, M A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry*, *49*(3), 206-15. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1567275>.
- Braff, D L, Perry, W., Cadenhead, K S, Swerdlow, N R, & Geyer, M A. (1997). Attentional manipulations of prepulse inhibition of the startle reflex. *Biological Psychiatry*, *41*(65S).

- Braff, D.L., & Geyer, M.A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of general psychiatry*, *47*(2), 181-8. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405807>.
- Braff, D.L., Geyer, M.A., & Swerdlow, N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, *156*(2-3), 234-258. doi: 10.1007/s002130100810.
- Braff, David, Stone, C., Callaway, Enoch, Geyer, Mark, Glick, I., & Bali, L. (1978). Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*, *15*(4), 339-343. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/j.1469-8986.1978.tb01390.x.
- Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, *41*(5), 317-328. doi: 10.1037/h0060166.
- Brunia, C. H. M. (1993). Waiting in readiness: Gating in attention and motor preparation. *Psychophysiology*, *30*(4), 327-339. Wiley Online Library. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb02054.x.
- Bullock, D., & Grossberg, S. (1988). Neural dynamics of planned arm movements: emergent invariants and speed-accuracy properties during trajectory formation. *Psychological review*, *95*(1), 49-90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281179>.
- Bullock, D., & Grossberg, S. (1991). Adaptive neural networks for control of movement trajectories invariant under speed and force rescaling. *Human Movement Science*, *10*(1), 3-53. Elsevier. doi: 10.1016/0167-9457(91)90029-W.
- Cabel, D. W. J., Armstrong, I. T., Reingold, E., & Munoz, D. P. (2000). Control of saccade initiation in a countermanding task using visual and auditory stop signals. *Experimental Brain Research*, *133*(4), 431-441. doi: 10.1007/s002210000440.
- Cadenhead, K.S., Carasso, B. S., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1999). Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biological psychiatry*, *45*(3), 360-4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023514>.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K. M., Diaz, M., & Braff, D.L. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *The American journal of psychiatry*, *157*(10), 1660-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007721>.
- Callaway, E., & Naghdi, S. (1982). An information processing model for schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *39*(3), 339-47. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7065844>.

- Cannon, W. B. (1929). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. *Southern Medical Journal*, 22(9). Retrieved from http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/1929/09000/Bodily_Changes_in_Pain,_Hunger,_Fear_and_Rage.37.aspx.
- Carlson, S., & Willott, J. F. (1998). Caudal pontine reticular formation of C57BL/6J mice: responses to startle stimuli, inhibition by tones, and plasticity. *Journal of neurophysiology*, 79(5), 2603-14. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9582232>.
- Carter, C S, Braver, T S, Barch, D M, Botvinick, M M, Noll, D., & Cohen, J D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5364), 747-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9563953>.
- Carver, C., & White, T. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2). Retrieved October 18, 2010, from http://www.subjectpool.com/ed_teach/y4person/2_goals/Carver_BISBAS_JPSP-67_319-333.pdf.
- Caseras, F. X., Fullana, M. A., Riba, J., Barbanoj, M. J., Aluja, A., & Torrubia, R. (2006). Influence of individual differences in the Behavioral Inhibition System and stimulus content (fear versus blood-disgust) on affective startle reflex modulation. *Biological psychology*, 72(3), 251-6. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.10.009.
- Caseras, X., Avila, C, & Torrubia, R. (2003). The measurement of individual differences in Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems: a comparison of personality scales. *Personality and Individual Differences*, 34(6), 999-1013. doi: 10.1016/S0191-8869(02)00084-3.
- Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Current opinion in psychiatry*, 20(3), 255-61. doi: 10.1097/YCO.0b013e3280ba4989.
- Christoffersen, G. R. (1997). Habituation: events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Progress in neurobiology*, 53(1), 45-66. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9330423>.
- Coan, J. a, & Allen, John J B. (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*, 40(1), 106-14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751808>.
- Cohen, M. X., Elger, C. E., & Ranganath, C. (2007). Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *NeuroImage*, 35(2), 968-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.056.

- Cook, E. W., Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L., & Gautier, C. H. (2007). Fearfulness and Startle Potentiation during Aversive Visual Stimuli. *Psychophysiology*, *29*(6), 633-645. Wiley Online Library. doi: 10.1111/j.1469-8986.1992.tb02038.x.
- Cools, R., Calder, Andy J, Lawrence, A. D., Clark, L., Bullmore, E., & Robbins, Trevor W. (2005). Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacology*, *180*(4), 670-9. doi: 10.1007/s00213-005-2215-5.
- Corr, P. (2001). Testing problems in J. A. Gray's personality theory: a commentary on Matthews and Gilliland (1999). *Personality and Individual Differences*, *30*(2), 333-352. doi: 10.1016/S0191-8869(00)00028-3.
- Corr, P. (2002). J. A. Gray's reinforcement sensitivity theory: tests of the joint subsystems hypothesis of anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, *33*(4), 511-532. doi: 10.1016/S0191-8869(01)00170-2.
- Corr, P.J., Pickering, A. D., & Gray, J.A. (1995). Personality and reinforcement in associative and instrumental learning. *Personality and Individual Differences*, *19*(1), 47-71. Elsevier. doi: 10.1016/0191-8869(95)00013-V.
- Corr, Philip J. (2008). *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Corr, Philip J., Tynan, A., & Kumari, Veena. (2002). Personality Correlates of Prepulse Inhibition of the Startle Reflex at Three Lead Intervals. *Journal of Psychophysiology*, *16*(2), 82-91. doi: 10.1027//0269-8803.16.2.82.
- Costa, P. T., & McCrea, R. R. (1992). *Revised NEO personality inventory (NEO PI-R) and NEO five factor inventory. Professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Davis, M. (1970). Effects of interstimulus interval length and variability on startle-response habituation in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *72*(2), 177-192. doi: 10.1037/h0029472.
- Davis, M. (1989). Sensitization of the Acoustic Startle Reflex by Footshock. *Behavioral Neuroscience*, *103*(3), 495-503. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WY4-46X46DF-X/2/2007dd6fa3c7b6c8dd8000bab82f27c0>.
- Davis, M. (2000). The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala* (pp. 213-287). Oxford: Oxford.
- Davis, M., & Files, S. E. (1984). Intrinsic and extrinsic mechanisms of habituation and sensitization: Implications for the design and analysis of experiments. In H. V. S.

- Peeke & L. Petrinovich (Eds.), *Habituation, Sensitization, and Behavior* (pp. 287-323). New York: Academic Press.
- Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M. D., & Gendelman, P. M. (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2(6), 791-805. Retrieved February 6, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7086484>.
- Dawson, M E, Schell, A M, Swerdlow, N R, & Filion, D L. (1997). Cognitive, clinical, and neurophysiological implications of startle modification. In P. J. Lang, R.F. Simons, & M. T. Balaban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 257-279). Hillsdale, NJ: Earlbaum.
- Dawson, Michael E, Hazlett, Erin A, Filion, Diane L, Nuechterlein, K. H., & Schell, Anne M. (1993). Attention and Schizophrenia: Impaired Modulation of the Startle Reflex. *Journal of Abnormal Psychology*, 102(4), 633-641. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WY0-46T4C66-K/2/d0b3b6b377ae7433a6654a935fd2c0d4>.
- De Jong, R., Coles, M., Logan, Gd, & Gratton, G. (1990). In search of the point of no return: The control of response processes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 16(1), 164. American Psychological Association. Retrieved November 21, 2010, from <http://psycnet.apa.org/?fa=main.doiLanding&doi=10.1037/0096-1523.16.1.164>.
- De la Fuente, J. M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlán, I., Bobes, J., *et al.* (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 31(5), 531–541. Elsevier. doi: DOI: 10.1016/S0022-3956(97)00001-0.
- De Pascalis, V, & Speranza, O. (2000). Personality effects on attentional shifts to emotional charged cues: ERP, behavioural and HR data1. *Personality and Individual Differences*, 29(2), 217-238. doi: 10.1016/S0191-8869(99)00189-0.
- De Pascalis, V, Varriale, V., & D'Antuono, Laura. (2008). Feedback-related negativity and P300 as components of the behavioral inhibition and activation systems: A test of reinforcement sensitivity theory. *International Journal of*, 69(3), 159-159. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.405.
- De Pascalis, V., Arwari, B., Matteucci, M., & Mazzocco, A. (2005). Effects of emotional visual stimuli on auditory information processing: a test of JA Gray's reinforcement sensitivity theory. *Personality and Individual Differences*, 38(1), 163–176. Elsevier. doi: 10.1016/j.paid.2004.03.017.
- De Pascalis, V., Fiore, A. D., & Sparita, A. (1996). Personality, event-related potential (ERP) and heart rate (HR): An investigation of Gray's theory. *Personality and*

- Individual Differences*, 20(6), 733–746. Elsevier. doi: 10.1016/0191-8869(96)00016-5.
- De Pascalis, V., Varriale, V., & D'Antuono, L. (2010). Event-related components of the punishment and reward sensitivity. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(1), 60-76. International Federation of Clinical Neurophysiology. doi: 10.1016/j.clinph.2009.10.004.
- De Pascalis, Vilfredo, & Russo, P. M. (2003). Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire: Preliminary results of the Italian version. *Psychological reports*, 92(3), 965-974. Psychological Reports. Retrieved February 15, 2011, from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14870020>.
- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D.M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 5(5), 303–305. JSTOR. doi: 10.1111/j.1467-9280.1994.tb00630.x.
- Della Casa, V., Höfer, I., Weiner, I., & Feldon, J. (1998). The effects of smoking on acoustic prepulse inhibition in healthy men and women. *Psychopharmacology*, 137(4), 362-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9676896>.
- Depue, R. A., & Iacono, W. G. (1989). Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annual review of psychology*, 40(1), 457–492. Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA. Retrieved February 23, 2011, from <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.ps.40.020189.002325>.
- Dikman, Z. V., & Allen, J. J. (2000). Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals. *Psychophysiology*, 37(1), 43-54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705766>.
- Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O'Grady, J., Phipps, M., *et al.* (2003). Inhibitory attentional control in patients with frontal lobe damage. *Brain and cognition*, 52(2), 258–270. Elsevier. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00080-0.
- Dimoska, A., & Johnstone, S. J. (2007). Neural mechanisms underlying trait impulsivity in non-clinical adults: stop-signal performance and event-related potentials. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 31(2), 443-54. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.11.009.
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2006). The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: indices of inhibition, response-conflict or error-detection? *Brain and cognition*, 62(2), 98-112. doi: 10.1016/j.bandc.2006.03.011.
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Clarke, A. R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related

- potentials in the stop-signal paradigm. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1345-1354. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00703-0.
- Drewe, E. A. (1975). Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 11(1), 8-16. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1149469>.
- Eagle, D M, & Robbins, T W. (2003). Inhibitory Control in Rats Performing a Stop-Signal Reaction-Time Task: Effects of Lesions of the Medial Striatum and d-Amphetamine. *Behavioral Neuroscience*, 117(6), 1302-1317. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WY4-4B8P2YX-K/2/a718e2059ead953c3cc82d5efd113539>.
- Eilam, D. (2005). Die hard: a blend of freezing and fleeing as a dynamic defense--implications for the control of defensive behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(8), 1181-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.027.
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biological Psychology*, 35(2), 123–138. Elsevier. Retrieved March 13, 2011, from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/030105119390009W>.
- Elliot, A. J., Gable, S. L., & Mapes, R. R. (2006). Approach and avoidance motivation in the social domain. *Personality and social psychology bulletin*, 32(3), 378-91. doi: 10.1177/0146167205282153.
- Ellwanger, J., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological psychology*, 62(3), 175–195. Elsevier. doi: 10.1016/S0301-0511(02)00126-6.
- Endrass, T., Franke, C., & Kathmann, N. (2005). Error Awareness in a Saccade Countermanding Task. *Journal of Psychophysiology*, 19(4), 275-280. doi: 10.1027/0269-8803.19.4.275.
- Etkin, A., & Wager, Tor D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American journal of psychiatry*, 164(10), 1476-88. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1975). *Manual for the Eysenck Personality Questionnaire* (San Diego.). Educational and Industrial Testing Service.
- Eysenck, H. J., & Wilson, G.D. (1991). *The Eysenck Personality Profiler*. Cymeon: Australia.
- Eysenck, S. B. G., Pearson, P. R., Easting, G., & Allsopp, J. F. (1985). Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and Individual Differences*, 6(5), 613-619. doi: DOI: 10.1016/0191-8869(85)90011-X.

- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological psychology*, *51*(2-3), 87-107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686361>.
- Falls, W. A., & Davis, M. (1997). Inhibition of fear-potentiated startle can be detected after the offset of a feature trained in a serial feature-negative discrimination. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*, *23*(1), 3-14. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008859>.
- Farrow, M., Churchyard, A., Chua, P., Bradshaw, J. L., Chiu, E., & Georgiou-Karistianis, N. (2007). Attention, inhibition, and proximity to clinical onset in preclinical mutation carriers for Huntington's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *29*(3), 235-46. doi: 10.1080/13803390600657693.
- Feola, T. W., Wit, H. de, & Richards, J. B. (2000). Effects of d-Amphetamine and Alcohol on a Measure of Behavioral Inhibition in Rats. *Behavioral Neuroscience*, *114*(4), 838-848. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WY4-46HWSNT-N/2/71f9ce3aa7fd304f79d80b61b844021d>.
- Filion, D L, Dawson, M E, & Schell, a M. (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biological psychology*, *47*(1), 1-43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505132>.
- Filion, D.L., Dawson, M.E., & Schell, A.M. (1993). Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: A tool for investigating early and late attentional processes. *Biological Psychology*, *35*(3), 185-200. doi: DOI: 10.1016/0301-0511(93)90001-O.
- Flaten, M.A., & Elden, A. (1999). Caffeine and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology*, *147*(3), 322-30. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639693>.
- Flor-Henry, P. (1976). Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *280*(1 Origins and E), 777-795. Wiley Online Library. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb25541.x.
- Ford, J. M., Roth, W. T., Menon, V., & Pfefferbaum, a. (1999). Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophrenia research*, *37*(2), 149-63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374650>.
- Fossati, A., Di Ceglie, A., Acquarini, E., & Barratt, E. S. (2001). Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) in nonclinical subjects. *Journal of clinical psychology*, *57*(6), 815-28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344467>.

- Fowles, D. C. (1988). Psychophysiology and Psychopathology: A Motivational Approach. *Psychophysiology*, 25(4), 373-391. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/j.1469-8986.1988.tb01873.x.
- Frewen, P. a, Dozois, D. J. a, & Lanius, R. a. (2008). Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review. *Clinical psychology review*, 28(2), 228-46. doi: 10.1016/j.cpr.2007.05.002.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11394996>.
- Gehring, W.J., Goss, B., Coles, M.G.H., Meyer, D.E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological science*, 4(6), 385. SAGE Publications. Retrieved February 23, 2011, from <http://pss.sagepub.com/content/4/6/385.short>.
- Gehring, W.J., & Himle, J. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science*, 11(1), 1-6. SAGE Publications. Retrieved December 17, 2010, from <http://pss.sagepub.com/content/11/1/1.abstract>.
- Gehring, William J, & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5563), 2279-82. doi: 10.1126/science.1066893.
- Geyer, Mark, Krebs-Thomson, K., Braff, David, & Swerdlow, Neal. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 117-154. doi: 10.1007/s002130100811.
- Glass, A. (1968). Intensity of attenuation of alpha activity by mental arithmetic in females and males. *Physiology & Behavior*, 3(2), 217-220. doi: DOI: 10.1016/0031-9384(68)90088-7.
- Gomez, A., & Gomez, R. (2002). Personality traits of the behavioural approach and inhibition systems: associations with processing of emotional stimuli. *Personality and Individual Differences*, 32(8), 1299-1316. doi: 10.1016/S0191-8869(01)00119-2.
- Gorenstein, E. E., & Newman, J P. (1980). Disinhibitory psychopathology: a new perspective and a model for research. *Psychological review*, 87(3), 301-15. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7384345>.
- Graham, F.K. (1975). The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238-248. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/j.1469-8986.1975.tb01284.x.

- Graham, F.K. (1979). Distinguishing among orienting, defense, and startle reflexes. In H. D. Kimmel, E. H. van Olst, & J. F. Orlebeke (Eds.), *The orienting reflex in humans. An international conference sponsored by the Scientific Affairs Division of the North Atlantic Treaty Organization* (pp. 136-167). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 55(4), 468-84. Retrieved February 12, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6187540>.
- Gray, J.A. (1965). Relation Between Stimulus Intensity and Operant Response Rate As a Function of Discrimination Training and Drive. *Journal of experimental psychology*, 69(1), 9-24. doi: 10.1037/h0021626.
- Gray, J.A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research and Therapy*, 8(3), 249-266. doi: DOI: 10.1016/0005-7967(70)90069-0.
- Gray, J.A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In Hans Jürgen Eysenck (Ed.), *A model for personality* (pp. 246-276). New York: Springer.
- Gray, J.A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Clarendon Press/Oxford University.
- Gray, J.A. (1987). *The psychology of fear and stress* (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Gray, J.A. (1990). Brain systems that mediate both emotion and cognition. *Cognition & Emotion*, 4(3), 269–288. Psychology Press. Retrieved February 23, 2011, from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Brain+systems+that+mediate+both+emotion+and+cognition#0>.
- Gray, J.A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System* (2nd ed.). Oxford University.
- Grillon, C., Ameli, R., Foot, M., & Davis, M. (1993). Fear-potentiated startle: relationship to the level of state/trait anxiety in healthy subjects. *Biological psychiatry*, 33(8-9), 566-74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8329489>.
- Grillon, C., Ameli, R., Goddard, A., Woods, S. W., & Davis, M. (1994). Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients. *Biological psychiatry*, 35(7), 431-9. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018793>.
- Grillon, C., Morgan, C. a, Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1996). Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with

- posttraumatic stress disorder. *Psychiatry research*, 64(3), 169-78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944395>.
- Grillon, C. (2002). Startle reactivity and anxiety disorders: aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biological psychiatry*, 52(10), 958-75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12437937>.
- Gupta, S., & Shukla, A. P. (1989). Verbal operant conditioning as a function of extraversion and reinforcement. *British journal of psychology*, 80, 39–44. British Psychological Society. Retrieved February 23, 2011, from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=7198317>.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685–694. Nature Publishing Group. doi: 10.1038/35094500.
- Hajcak, G, McDonald, N., & Simons, R.F. (2003). Anxiety and error-related brain activity. *Biological Psychology*, 64(1-2), 77–90. Elsevier. doi: 10.1016/S0301-0511(03)00103-0.
- Hajcak, Greg, Holroyd, C. B., Moser, J. S., & Simons, Robert F. (2005a). Brain potentials associated with expected and unexpected good and bad outcomes. *Psychophysiology*, 42(2), 161-70. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00278.x.
- Hajcak, Greg, Holroyd, C. B., Moser, J. S., & Simons, Robert F. (2005b). Brain potentials associated with expected and unexpected good and bad outcomes. *Psychophysiology*, 42(2), 161-70. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00278.x.
- Hajcak, Greg, McDonald, Nicole, & Simons, Robert F. (2004). Error-related psychophysiology and negative affect. *Brain and cognition*, 56(2), 189-97. doi: 10.1016/j.bandc.2003.11.001.
- Hajcak, Greg, Moser, J. S., Holroyd, C. B., & Simons, Robert F. (2006). The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes. *Biological psychology*, 71(2), 148-54. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.04.001.
- Hajcak, Greg, Moser, J. S., Yeung, N., & Simons, Robert F. (2005c). On the ERN and the significance of errors. *Psychophysiology*, 42(2), 151-60. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00270.x.
- Hamm, a O., Weike, a I., & Schupp, H. T. (2001). The effect of neuroleptic medication on prepulse inhibition in schizophrenia patients: current status and future issues. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 259-65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549227>.
- Hamm, A. O., Cuthbert, B.N., Globisch, J., & Vaitl, D. (1997). Fear and the startle reflex: Blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation

- fearful subjects. *Psychophysiology*, 34(1), 97–107. Wiley Online Library. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02420.x.
- Hanes, D. P., & Carpenter, R. H. (1999). Countermanding saccades in humans. *Vision research*, 39(16), 2777-91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492837>.
- Hanes, D. P., & Schall, J. D. (1996). Neural control of voluntary movement initiation. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5286), 427-30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832893>.
- Hare, R. D. (1993). *Without conscience. The disturbing world of the psychopaths among us*. New York: Pocket Books.
- Harmon-Jones, E. (2003a). Anger and the behavioral approach system. *Personality and Individual Differences*, 35(5), 995–1005. Elsevier. doi: 10.1016/S0191-8869(02)00313-6.
- Harmon-Jones, E. (2003b). Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity. *Psychophysiology*, 40(6), 838-848. doi: 10.1111/1469-8986.00121.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J.J.B. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: Covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 159–163. APA AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION.
- Hawk, L. W., & Kowmas, A. D. (2003). Affective modulation and prepulse inhibition of startle among undergraduates high and low in behavioral inhibition and approach. *Psychophysiology*, 40(1), 131-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751810>.
- Hazlett, E A, Buchsbaum, M. S., Tang, C. Y., Fleischman, M. B., Wei, T. C., Byne, W., et al. (2001). Thalamic activation during an attention-to-prepulse startle modification paradigm: a functional MRI study. *Biological psychiatry*, 50(4), 281-91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522263>.
- Heimpel, S. a, Elliot, A. J., & Wood, J. V. (2006). Basic personality dispositions, self-esteem, and personal goals: an approach-avoidance analysis. *Journal of personality*, 74(5), 1293-320. doi: 10.1111/j.1467-6494.2006.00410.x.
- Herbert, H, Klepper, A., & Ostwald, J. (1997). Afferent and efferent connections of the ventrolateral tegmental area in the rat. *Brain Structure and Function*, 196(3), 235-259. Springer Berlin / Heidelberg. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s004290050094>.
- Heresco-Levy, U., Bar, G., Levin, R., Ermilov, M., Ebstein, R. P., & Javitt, D. C. (2007). High glycine levels are associated with prepulse inhibition deficits in

- chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 91(1-3), 14-21. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.003.
- Herrmann, M. J., Römmler, J., Ehlis, A.-C., Heidrich, A., & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain research. Cognitive brain research*, 20(2), 294-9. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.02.013.
- Hewig, J., Hagemann, D., Seifert, J., Naumann, Ewald, & Bartussek, Dieter. (2006). The relation of cortical activity and BIS/BAS on the trait level. *Biological psychology*, 71(1), 42-53. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.01.006.
- Hillyard, S. A., & Picton, T. W. (1986). Electrophysiology of cognition. In S. R. Geiger (Ed.), *Handbook of Psychophysiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts* (pp. 519-584). New York: American Physiology Association.
- Hoffman, H. S. (1984). Methodological factors in the behavioral analysis of startle. In R. C. Eaton (Ed.), *Neural mechanisms of startle behavior* (pp. 267-285). Springer.
- Holroyd, C. B., & Coles, Michael G.H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679-709. doi: 10.1037/0033-295X.109.4.679.
- Horak, F. B., & Anderson, M. E. (1984a). Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. I. Effects of kainic acid-induced lesions. *Journal of neurophysiology*, 52(2), 290-304. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6481434>.
- Horak, F. B., & Anderson, M. E. (1984b). Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. II. Effects of stimulation. *Journal of neurophysiology*, 52(2), 305-22. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6481435>.
- Hoshiyama, M., Kakigi, R., Koyama, S., Takeshima, Y., Watanabe, S., & Shimojo, M. (1997). Temporal changes of pyramidal tract activities after decision of movement: a study using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 105(4), 255-61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284232>.
- Hutchison, K. E., Wood, M. D., & Swift, R. (1999). Personality Factors Moderate Subjective and Psychophysiological Responses to d-Amphetamine in Humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7(4), 493-501. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WYY-46P4R2F-P/2/d291e4bc00cb6a22144924b64da76df8>.
- Huynh, H., & Feldt, L. S. (1970). Conditions Under Which Mean Square Ratios in Repeated Measurements Designs Have Exact F-Distributions. *Journal of the*

- American Statistical Association*, 65(332), 1582-1589. American Statistical Association. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/2284340>.
- Ison, J R, McAdam, D. W., & Hammond, G. R. (1973). Latency and amplitude changes in the acoustic startle reflex of the rat produced by variation in auditory prestimulation. *Physiology & Behavior*, 10(6), 1035-1039. doi: DOI: 10.1016/0031-9384(73)90185-6.
- Ison, J.R., & Hoffman, H. S. (1983). Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychological Bulletin*, 94(1), 3-17. doi: DOI: 10.1037/0033-2909.94.1.3.
- Ison, J.R., & Pinckney, L. A. (1983). Reflex inhibition in humans: sensitivity to brief silent periods in white noise. *Perception & psychophysics*, 34(1), 84-8. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6634363>.
- Jackson, C., & Smillie, L. (2004). Appetitive motivation predicts the majority of personality and an ability measure: a comparison of BAS measures and a re-evaluation of the importance of RST. *Personality and Individual Differences*, 36(7), 1627-1636. doi: 10.1016/j.paid.2003.06.010.
- Jennings, J Richard, & Molen, Maurits W van der. (2002). Cardiac timing and the central regulation of action. *Psychological research*, 66(4), 337-49. doi: 10.1007/s00426-002-0106-5.
- Jennings, J.Richard, Molen, Maurits W van der, Brock, K., & Somsen, R. J. M. (1992). On the Synchrony of Stopping Motor Responses and Delaying Heartbeats. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(2), 422-436. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6X08-46VD0BH-8/2/a7e67a6cb5d59f9f75a4e1192fd5b798>.
- Jodo, E., & Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 477-482. doi: DOI: 10.1016/0013-4694(92)90054-L.
- Johansson, C., Jackson, D. M., Zhang, J., & Svensson, L. (1995). Prepulse inhibition of acoustic startle, a measure of sensorimotor gating: effects of antipsychotics and other agents in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 52(4), 649-54. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8587900>.
- Jong, B. M. de, Willemsen, A. T., & Paans, A. M. (1999). Brain activation related to the change between bimanual motor programs. *NeuroImage*, 9(3), 290-7. doi: 10.1006/nimg.1998.0410.
- Judd, L. L., McAdams, L., Budnick, B., & Braff, D L. (1992). Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *The American journal of psychiatry*, 149(4), 488-93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1554034>.

- Kambouropoulos, N., & Staiger, P. (2004). Personality and responses to appetitive and aversive stimuli: the joint influence of behavioural approach and behavioural inhibition systems. *Personality and Individual Differences*, 37(6), 1153-1165. doi: 10.1016/j.paid.2003.11.019.
- Kambouropoulos, N., & Staiger, P. K. (2001). The influence of sensitivity to reward on reactivity to alcohol-related cues. *Addiction (Abingdon, England)*, 96(8), 1175-85. doi: 10.1080/09652140120060761.
- Kandler, K., & Herbert, Horst. (1991). Auditory projections from the cochlear nucleus to pontine and mesencephalic reticular nuclei in the rat. *Brain Research*, 562(2), 230-242. doi: DOI: 10.1016/0006-8993(91)90626-7.
- Kawashima, R., Satoh, K., Itoh, H., Ono, S., Furumoto, S., Gotoh, R., *et al.* (1996). Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection--a PET study in man. *Brain research*, 728(1), 79-89. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864300>.
- Kedzior, K. K., Koch, Michael, & Basar-Eroglu, C. (2006). Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans. *Neuroscience letters*, 400(3), 246-51. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.048.
- Kedzior, K. K., Koch, Michael, & Basar-Eroglu, C. (2007). Auditory-evoked EEG oscillations associated with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. *Brain research*, 1163, 111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2007.06.026.
- Keltner, D., Gruenfeld, D. H., & Anderson, C. (2003). Power, approach, and inhibition. *Psychological Review*, 110(2), 265-284. doi: 10.1037/0033-295X.110.2.265.
- Knyazev, G. G., Levin, E. A., & Savostyanov, A. N. (2008). A failure to stop and attention fluctuations: an evoked oscillations study of the stop-signal paradigm. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(3), 556-67. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.041.
- Koch, M., Lingenhöhl, K., & Pilz, P. (1992). Loss of the acoustic startle response following neurotoxic lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience*, 49(3), 617-625. Elsevier. doi: 10.1016/0306-4522(92)90231-P.
- Kok, A. (1999). Varieties of inhibition: manifestations in cognition, event-related potentials and aging. *Acta psychologica*, 101(2-3), 129-58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344183>.
- Kok, Albert. (1986). Effects of degradation of visual stimuli on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks. *Biological Psychology*, 23(1), 21-38. doi: DOI: 10.1016/0301-0511(86)90087-6.

- Kok, Albert, Ramautar, Jennifer R, De Ruiter, M. B., Band, G. P. H., & Ridderinkhof, K Richard. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, *41*(1), 9-20. doi: 10.1046/j.1469-8986.2003.00127.x.
- Kornylo, K., Dill, N., Saenz, M., & Krauzlis, R. J. (2003). Cancelling of pursuit and saccadic eye movements in humans and monkeys. *Journal of neurophysiology*, *89*(6), 2984-99. doi: 10.1152/jn.00859.2002.
- Kramer, a F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G D, & Strayer, D. L. (1994). Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and aging*, *9*(4), 491-512. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7893421>.
- Kramer, A. F., Tham, M. P., & Yeh, Y. Y. (1991). Movement and focused attention: a failure to replicate. *Perception & psychophysics*, *50*(6), 537-46. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780201>.
- Kumari, V, Soni, W., Mathew, V. M., & Sharma, T. (2000). Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Archives of general psychiatry*, *57*(6), 609-14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660506>.
- Kumari, V, Soni, W., & Sharma, T. (1999). Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *The American journal of psychiatry*, *156*(7), 1046-51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401450>.
- Kumari, V., Corr, P.J., Wilson, G.D., Kaviani, H., Thornton, J. C., Checkley, S. A., *et al.* (1996). Personality and modulation of the startle reflex by emotionally-toned filmclips. *Personality and individual differences*, *21*(6), 1029–1041. Elsevier. doi: 10.1016/S0191-8869(96)00157-2.
- Kumari, Veena, Antonova, E., Zachariah, E., Galea, A., Aasen, I., Ettinger, U., *et al.* (2005). Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *NeuroImage*, *26*(4), 1052-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.002.
- LaBar, K S, LeDoux, J E, Spencer, D. D., & Phelps, E A. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *15*(10), 6846-55. Retrieved February 16, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7472442>.
- LaBar, Kevin S, Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, Joseph E, & Phelps, Elizabeth A. (1998). Human Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: a Mixed-Trial fMRI Study. *Neuron*, *20*(5), 937-945. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80475-4.

- Ladefoged, P., Silverstein, R., & Papcun, G. (1973). Interruptibility of speech. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *54*(4), 1105. doi: 10.1121/1.1914323.
- Lang, P J, Bradley, M. M., & Cuthbert, B N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological review*, *97*(3), 377-95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2274614>.
- Lappin, J. S., & Eriksen, C. W. (1966). Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Journal of Experimental Psychology*, *72*(6), 805-811. doi: DOI: 10.1037/h0021266.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological psychiatry*, *44*(12), 1229-38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861466>.
- LeDoux, Je. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184. Retrieved February 14, 2011, from <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=OYQim7WiSPcC&oi=fnd&pg=PA259&dq=Emotion+circuits+in+the+brain&ots=1SMYZx3yy6&sig=5HyLQ4c458jGT0BzJB21ZMcGwEs>.
- Lee, Y., López, D. E., Meloni, E. G., & Davis, M. (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(11), 3775-89. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8642420>.
- Leone, L., Perugini, M., Bagozzi, R. P., Pierro, A., & Mannetti, L. (2001). Construct validity and generalizability of the Carver-White behavioural inhibition system/behavioural activation system scales. *European Journal of Personality*, *15*(5), 373-390. doi: 10.1002/per.415.
- Lijffijt, M., Lane, S. D., Meier, S. L., Boutros, N. N., Burroughs, S., Steinberg, J. L., *et al.* (2009). P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, *46*(5), 1059–1068. John Wiley & Sons. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00845.x.P50.
- Lijffijt, Marijn, Moeller, F., Boutros, N., & Steinberg, J. (2009). Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder. *Psychiatry research*, *167*(3), 191-201. doi: 10.1016/j.psychres.2008.04.001.Diminished.
- Lingenhöhl, K., & Friauf, E. (1994). Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *14*(3 Pt 1), 1176-94. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120618>.

- Logan, G D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. In T. H. Carr & D. Dagenbach (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory and language* (pp. 189-239). San Diego: Academic Press. Retrieved from <http://dare.uva.nl/record/1506>.
- Logan, G D, Cowan, W. B., & Davis, K. a. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, *10*(2), 276-91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6232345>.
- Logan, G D, & Irwin, D. E. (2000). Don't look! Don't touch! Inhibitory control of eye and hand movements. *Psychonomic bulletin & review*, *7*(1), 107-12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780023>.
- Logan, G.D. (1981). Attention, automaticity, and the ability to stop a speeded choice response. In J. Long & A. D. Baddley (Eds.), *Attention and performance IX* (pp. 205-222). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Logan, Gd, & Cowan, W. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, *91*, 295-327. Retrieved October 17, 2010, from <http://dionysus.psych.wisc.edu/lit/articles/LoganG1984a.pdf>.
- Logan, Gordon D. (1982). On the ability to inhibit complex movements: A stop-signal study of typewriting. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *8*(6), 778-792. doi: DOI: 10.1037/0096-1523.8.6.778.
- Logan, Gordon D., Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological Science*, *8*(1), 60-64. doi: 10.1111/j.1467-9280.1997.tb00545.x.
- Luu, P., Tucker, Don M, & Makeig, S. (2004). Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(8), 1821-35. doi: 10.1016/j.clinph.2004.03.031.
- Mansbach, R. S., Geyer, M A, & Braff, D L. (1988). Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology*, *94*(4), 507-14. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3131796>.
- Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2007). Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, *21*(2), 212-23. doi: 10.1037/0894-4105.21.2.212.
- Matthews, G., & Gilliland, K. (1999). The personality theories of HJ Eysenck and JA Gray: A comparative review. *Personality and Individual Differences*, *26*(4), 583-626. Elsevier. doi: 10.1016/S0191-8869(98)00158-5.

- McDowd, J. M., Filion, D.L., Harris, M. J., & Braff, D.L. (1993). Sensory gating and inhibitory function in late-life schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *19*(4), 733-46. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8303224>.
- McGarry, T., Chua, R., & Franks, I. M. (2003). Stopping and restarting an unfolding action at various times. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, *56*(4), 601–620. Psychology Press, part of the Taylor & Francis Group. doi: 10.1080/02724980244000549.
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *The British journal of medical psychology*, *34*, 103. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13773940>.
- McNaughton, N., & Corr, Philip J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *28*(3), 285-305. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.03.005.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, a L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human brain mapping*, *12*(3), 131-43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170305>.
- Miltner, W. H. R., Braun, C. H., & Coles, Michael G. H. (1997). Event-Related Brain Potentials Following Incorrect Feedback in a Time-Estimation Task: Evidence for a “Generic” Neural System for Error Detection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(6), 788-798. MIT Press. doi: 10.1162/jocn.1997.9.6.788.
- Mitchell, J. T., & Nelson-Gray, R. O. (2006). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray’s Behavioral Approach System. *Personality and Individual Differences*, *40*(4), 749-760. doi: 10.1016/j.paid.2005.08.011.
- Miyake, a, Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, a H., Howerter, a, & Wager, T D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734.
- Molen, M.W. van der, Bashore, T. R., Halliday, R., & Callaway, E. (1991). Chronopsychophysiology: Mental chronometry augmented by psychophysiological time markers. (J.R. Jennings & M.G.H. Coles, Eds.)*Handbook of cognitive psychophysiology: Central and autonomic nervous system approaches*, 7-178. Chichester: John Wiley & Sons. Retrieved March 14, 2011, from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Chronopsychophysiology:+Mental+chronometry+augmented+by+psychophysiological+time+markers#0>.

- Montague, P. R., Dayan, P., & Sejnowski, T. J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(5), 1936-47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774460>.
- Monteith, M., Ashburn-Nardo, L., Voils, C., & Czopp, A. (2002). Putting the brakes on prejudice: On the development and operation of cues for control. *Journal of Personality*, *83*(5), 1029 -1050. doi: 10.1037//0022-3514.83.5.1029.
- Morgan, C. a, Grillon, C., Lubin, H., & Southwick, S. M. (1997). Startle reflex abnormalities in women with sexual assault-related posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, *154*(8), 1076-80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247392>.
- Morgan, C. a, Grillon, C., Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1996). Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, *153*(1), 64-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540594>.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A J, *et al.* (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, *383*(6603), 812-5. doi: 10.1038/383812a0.
- Nagamoto, H T, Adler, L E, Hea, R. a, Griffith, J. M., McRae, K. a, & Freedman, R. (1996). Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biological psychiatry*, *40*(3), 181-8. doi: 10.1016/0006-3223(95)00371-1.
- Nagamoto, H.T., Adler, L.E., Waldo, M.C., Griffith, J., & Freedman, R. (1991). Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls:: Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophrenia research*, *4*(1), 31-40. Elsevier. Retrieved February 25, 2011, from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/092099649190007E>.
- Newman, J.P., Wallace, J.F., Schmitt, W. A., & Arnett, P. A. (1997). Behavioral inhibition system functioning in anxious, impulsive and psychopathic individuals. *Personality and Individual Differences*, *23*(4), 583-592. Elsevier. doi: 10.1016/S0191-8869(97)00078-0.
- Newman, Joseph P, MacCoon, D. G., Vaughn, L. J., & Sadeh, N. (2005). Validating a distinction between primary and secondary psychopathy with measures of Gray's BIS and BAS constructs. *Journal of abnormal psychology*, *114*(2), 319-23. doi: 10.1037/0021-843X.114.2.319.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K R, Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, *38*(5), 752-60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577898>.

- Northoff, G., Heinzl, A., Greck, M. de, Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, *31*(1), 440-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.002.
- Ollman, R. T. (1973). Simple reactions with random countermanding of the "Go" signal. In S. Kornblum (Ed.), *Attention and performance I* (pp. 571-581). New York: Academic Press.
- Osman, a, Kornblum, S., & Meyer, D E. (1990). Does motor programming necessitate response execution? *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, *16*(1), 183-98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2303798>.
- Osman, A., Kornblum, S., & Meyer, D. (1986). The point of no return in choice reaction time: Controlled and ballistic stages of response preparation. *Journal of Experimental ftychology*;;, *12*, 243-258. Retrieved October 17, 2010, from <http://www.umich.edu/~bcalab/documents/OsmanKornblumMeyer1986.pdf>.
- Ostendorf, F., & Angleitner, A. (2004). *NEO Persönlichkeitsinventar, revidierte form (NEO-PI-R)*. Göttingen: Hogrefe.
- Pailing, P. E., & Segalowitz, S. J. (2004). The error-related negativity as a state and trait measure: motivation, personality, and ERPs in response to errors. *Psychophysiology*, *41*(1), 84-95. doi: 10.1111/1469-8986.00124.
- Pailing, P. E., Segalowitz, S. J., Dywan, J., & Davies, P. L. (2002). Error negativity and response control. *Psychophysiology*, *39*(2), 198-206. doi: 10.1017/S0048577202010247.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, *24 Suppl D*, 5-12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575463>.
- Patrick, C. J., Bradley, M. M., & Lang, P J. (1993). Emotion in the criminal psychopath: startle reflex modulation. *Journal of abnormal psychology*, *102*(1), 82-92. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8436703>.
- Patterson, C. M., & Newman, Joseph P. (1993). Reflectivity and learning from aversive events: Toward a psychological mechanism for the syndromes of disinhibition. *Psychological Review*, *100*(4), 716-736. doi: 10.1037/0033-295X.100.4.716.
- Patterson, C. M., Kosson, D. S., & Newman, Joseph P. (1987). Reaction to Punishment, Reflectivity, and Passive Avoidance Learning in Extraverts. *Journal of Personality and Social Psychology*, *52*(3), 565-575.
- Perlstein, W. M., Simons, R F, & Graham, F K. (2001). Prepulse effects as a function of cortical projection system. *Biological psychology*, *56*(2), 83-111. Elsevier.

Retrieved October 23, 2010, from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11334698>.

- Perry, William, & Braff, D.L. (1994). Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *151*(3), 363. Am Psychiatric Assoc. Retrieved February 23, 2011, from <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/151/3/363>.
- Pilz, P. K. D., Caeser, M., & Ostwald, J. (1988). Comparative threshold studies of the acoustic pinna, jaw and startle reflex in the rat. *Physiology & Behavior*, *43*(4), 411-415. doi: DOI: 10.1016/0031-9384(88)90112-6.
- Pilz, P. K. D., Schnitzler, H.-U., & Menne, D. (1987). Acoustic Startle Threshold of the Albino Rat (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, *101*(1), 67-72. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WY9-4NFR7G2-9/2/a3427d16f03a983284a1acbc538b58c>.
- Pissiota, A., Frans, O., Michelgard, A., Appel, L., Langstrom, B., Flaten, Magne Arve, *et al.* (2003). Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *European Journal of Neuroscience*, *18*(5), 1325-1331. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02855.x.
- Pizzagalli, D. a, Sherwood, R. J., Henriques, J. B., & Davidson, Richard J. (2005). Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychological science : a journal of the American Psychological Society / APS*, *16*(10), 805-13. doi: 10.1111/j.1467-9280.2005.01618.x.
- Pribram, K.H., & Luria, A. R. (1973). *Psychophysiology of the frontal lobes*. New York: Academic Press.
- Pribram, Karl H, Mishkin, M., Rosvold, H. E., & Kaplan, S. J. (1952). Effects on delayed-response performance of lesions of dorsolateral and ventromedial frontal cortex of baboons. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *45*(6), 565-575. doi: DOI: 10.1037/h0061240.
- Quay, H C. (1997). Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology*, *25*(1), 7-13. Retrieved March 13, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093895>.
- Quay, H. C. (1988). *The behavioral reward and inhibition system in childhood behavior disorder*. Elmsford, NY: Pergamon Press.
- Quilty, L., & Oakman, J. (2004). The assessment of behavioural activation—the relationship between impulsivity and behavioural activation. *Personality and Individual Differences*, *37*(2), 429-442. doi: 10.1016/j.paid.2003.09.014.

- Ramautar, J R, Kok, A, & Ridderinkhof, K R. (2006). Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biological psychology*, 72(1), 96-109. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.001.
- Reijmers, L. G. J. E., & Peeters, B. W. M. M. (1994). Effects of acoustic prepulses on the startle reflex in rats: a parametric analysis. *Brain Research*, 661(1-2), 274-282. doi: DOI: 10.1016/0006-8993(94)91204-1.
- Revelle, W. (1997). Extraversion and impulsivity: the lost dimension? In H. Nyborg (Ed.), *Scientific study of human nature: Tribute to Hans J. Eysenck at eighty* (pp. 189-212). Amsterdam: Pergamon/Elsevier Science.
- Ridderinkhof, K Richard, Den Wildenberg, W. P. M. van, Segalowitz, S. J., & Carter, Cameron S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and cognition*, 56(2), 129-40. doi: 10.1016/j.bandc.2004.09.016.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, 20(1), 351–358. Elsevier. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00275-1.
- Ruchsow, M., Spitzer, M., Grön, G., Grothe, J., & Kiefer, M. (2005). Error processing and impulsiveness in normals: evidence from event-related potentials. *Brain research. Cognitive brain research*, 24(2), 317-25. Elsevier. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.02.003.
- Salmaso, D., & Longoni, A. M. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex*, 21(4), 533–549. Retrieved March 14, 2011, from http://www.ds3web.it/papers/Cortex_198521533.pdf.
- Sanavio, E. (1985). La valutazione delle paure: presentazione della forma «adulti» dell'Inventario delle Paure = L'évaluation de l'anxiété: présentation de la forme «adulte» de l'Inventario delle PaureThe anxiety evaluation: presentation of the «adult» form of the italian ve. *Bollettino di Psicologia Applicata*, (175), 3-20. O.S.,Ed. Retrieved February 16, 2011, from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=8018612>.
- Sasaki, K., Gemba, H., Nambu, A., & Matsuzaki, R. (1993). No-go activity in the frontal association cortex of human subjects. *Neuroscience Research*, 18(3), 249-252. doi: DOI: 10.1016/0168-0102(93)90062-U.
- Schachar, R., Tannock, R., Marriott, M., & Logan, Gordon. (1995). Deficient inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 23(4), 411-437. Springer. doi: 10.1007/BF01447206.

- Schall, U., Schoen, A., Zerbin, D., Eggers, C., & Oades, R. D. (1996). Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *International Journal of Neuroscience*, 84(1), 15–33. Informa Healthcare. Retrieved October 23, 2010, from <http://www.informaworld.com/index/784974144.pdf>.
- Schauz, C., & Koch, M. (1998). Latent inhibition of fear potentiated startle in rats. *Behavioural pharmacology*, 9(2), 175-8. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065937>.
- Schauz, C., & Koch, M. (1999). Lesions of the nucleus basalis magnocellularis do not impair prepulse inhibition and latent inhibition of fear-potentiated startle in the rat. *Brain research*, 815(1), 98-105. doi: 10.1016/S0006-8993(98)01134-2.
- Scheffers, M. K., Humphrey, D. G., Stanny, R. R., Kramer, a F., & Coles, M. G. (1999). Error-related processing during a period of extended wakefulness. *Psychophysiology*, 36(2), 149-57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194961>.
- Schicatanò, E. J., & Blumenthal, T D. (1998). The effects of caffeine and directed attention on acoustic startle habituation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 59(1), 145-50. doi: 10.1016/S0091-3057(97)00384-5.
- Sherman, D. K., Mann, T., & Updegraff, J. A. (2006). Approach/avoidance motivation, message framing, and health behavior: Understanding the congruency effect. *Motivation and emotion*, 30(2), 164–168. Springer. doi: 10.1007/s11031-006-9001-5.Approach/Avoidance.
- Skinner, J. E., & Yingling, C. D. (1977). Central gating mechanisms that regulate event-related potentials and behavior. In J. E. Desmedt (Ed.), *Attention, Voluntary Contraction and Slow Potentials Shifts* (pp. 30-69). Basel: Karger.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1988). *Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Stahl, J., & Gibbons, H. (2007). Dynamics of response-conflict monitoring and individual differences in response control and behavioral control: an electrophysiological investigation using a stop-signal task. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(3), 581-96. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.023.
- Stanford, M., Greve, K., Boudreaux, J., Mathias, C., & Brumelow, L. J. (1996). Impulsiveness and risk-taking behavior: comparison of high-school and college students using the Barratt Impulsiveness Scale. *Personality and Individual Differences*, 21(6), 1073-1075. doi: 10.1016/S0191-8869(96)00151-1.

- Stenberg, G. (1992). Personality and the EEG: Arousal and emotional arousability. *Personality and Individual Differences*, 13(10), 1097–1113. Elsevier. doi: 10.1016/0191-8869(92)90025-K.
- Stoltzfus, E. R., Hasher, L., Zacks, R. T., Ulivi, M. S., & Goldstein, D. (1993). Investigations of inhibition and interference in younger and older adults. *Journal of gerontology*, 48(4), P179-88. Retrieved March 14, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315234>.
- Sutton, S. K., & Davidson, R.J. (1997). Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological Science*, 8(3), 204. SAGE Publications. doi: 10.1016/j.jad.2010.07.017.
- Swann, Alan C. (2010). Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 19(2), 120-30. Retrieved February 14, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20815296>.
- Swerdlow, N. R., Eastvold, a, Gerbranda, T., Uyan, K. M., Hartman, P., Doan, Q., *et al.* (2000). Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology*, 151(4), 368-378. doi: 10.1007/s002130000490.
- Swerdlow, N.R., Caine, S. B., Braff, D.L., & Geyer, M.A. (1992). The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6(2), 176-190. Sage Publications. doi: 10.1177/026988119200600210.
- Swerdlow, N.R., Hartman, P. L., & Auerbach, P.P. (1997). Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 41(4), 452-60. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00065-0.
- Swerdlow, Neal R, Eastvold, A., Karban, B., Ploum, Y., Stephany, N., Geyer, Mark a, *et al.* (2002). Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects: time course studies. *Psychopharmacology*, 161(2), 189-201. doi: 10.1007/s00213-002-1040-3.
- Swerdlow, Neal R, Wasserman, L. C., Talledo, J. A., Casas, R., Bruins, P., & Stephany, N. L. (2003). Prestimulus modification of the startle reflex: relationship to personality and physiological markers of dopamine function. *Biological psychology*, 62(1), 17-26. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505765>.
- Swerdlow, Nr, Geyer, Ma, & Braff, Dl. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 194-215. doi: 10.1007/s002130100799.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*.

- Supplementum*, 116(434), 17-26. Wiley Online Library. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x.
- Torrubia, R., Avila, C., Molto, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, 31(6), 837-862. doi: 10.1016/S0191-8869(00)00183-5.
- Torrubia, R., & Tobena, A. (1984). A scale for the assessment of susceptibility to punishment as a measure of anxiety: preliminary results. *Personality and individual differences*, 5(3), 371-375. Elsevier. Retrieved February 23, 2011, from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=9691848>.
- Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential course of executive control changes during normal aging. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(4), 370-93. doi: 10.1080/13825580600678442.
- Turpin, G. (1986). Effects of Stimulus Intensity on Autonomic Responding: The Problem of Differentiating Orienting and Defense Reflexes. *Psychophysiology*, 23(1), 1-14. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/j.1469-8986.1986.tb00583.x.
- Updegraff, J. a, Gable, S. L., & Taylor, S. E. (2004). What makes experiences satisfying? The interaction of approach-avoidance motivations and emotions in well-being. *Journal of personality and social psychology*, 86(3), 496-504. doi: 10.1037/0022-3514.86.3.496.
- Van Boxtel, G. J., Geraats, L. H., Van Den Berg-Lenssen, M. M., & Brunia, C. H. (1993). Detection of EMG onset in ERP research. *Psychophysiology*, 30(4), 405-12. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. Retrieved October 23, 2010, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327626>.
- Venables, P. H. (1984). Cerebral mechanisms, autonomic responsiveness, and attention in schizophrenia. *Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska Symposium on Motivation*, 31, 47-91. Retrieved February 23, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6728076>.
- Wacker, J., Heldmann, M., & Stemmler, G. (2003). Separating emotion and motivational direction in fear and anger: Effects on frontal asymmetry. *Emotion*, 3(2), 167-193. doi: 10.1037/1528-3542.3.2.167.
- Walker, D. L., & Davis, M. (1997). Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(23), 9375-83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364083>.

- Wallace, John F, Newman, Joseph P, & Bachorowski, J.-A. (1991). Failures of response modulation: Impulsive behavior in anxious and impulsive individuals. *Journal of Research in Personality*, 25(1), 23-44. doi: DOI: 10.1016/0092-6566(91)90003-9.
- Wessa, M., Karl, A., & Flor, Herta. (2005). Central and peripheral psychophysiological responses to trauma-related cues in subclinical posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 167(1), 56-65. doi: 10.1007/s00221-005-0007-0.
- Whitmer, A. J., & Banich, M. T. (2007). Inhibition versus switching deficits in different forms of rumination. *Psychological science : a journal of the American Psychological Society / APS*, 18(6), 546-53. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01936.x.
- Wilson, G D, Barrett, P T, & Gray, J A. (1989). Human reactions to reward and punishment: a questionnaire examination of Gray's personality theory. *British journal of psychology (London, England : 1953)*, 80 (Pt 4), 509-15. Retrieved November 3, 2010, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597937>.
- Wilson, Glenn D, Gray, Jeffrey A, & Barrett, Paul T. (1990). A factor analysis of the Gray-Wilson personality questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 11(10), 1037-1044. doi: DOI: 10.1016/0191-8869(90)90131-A.
- Wolpe, J., & Lang, P.J. (1964). A fear survey schedule for use in behaviour therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 2(1), 27-30. Aldine. doi: 10.1016/0005-7967(64)90051-8.
- Wolpe, J., & Lang, P.J. (1977). *Manual for the Fear Survey Schedule*. San Diego, CA.
- Yasuda, A., Sato, A., Miyawaki, K., Kumano, H., & Kuboki, T. (2004). Error-related negativity reflects detection of negative reward prediction error. *NeuroReport*, 15(16), 2561-2565. doi: 10.1097/00001756-200411150-00027.
- Yeomans, J. S., & Frankland, P. W. (1995). The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain research. Brain research reviews*, 21(3), 301-14. doi: 10.1016/0165-0173(96)00004-5.
- Yeung, N., Botvinick, Matthew M, & Cohen, Jonathan D. (2004). The Neural Basis of Error Detection: Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931-959. doi: 10.1037/0033-295X.111.4.931.
- Zhang, J., Forkstam, C., Engel, J. A., & Svensson, L. (2000). Role of dopamine in prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychopharmacology*, 149(2), 181-8. Retrieved February 25, 2011, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805614>.
- Zubicaray, G. I. de, Andrew, C., Zelaya, F. O., Williams, S. C., & Dumanoir, C. (2000). Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: a parametric

fMRI study. *Neuropsychologia*, 38(9), 1280-91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865104>.

Illustrazione in copertina: Samuel Wells' Phrenological Chart (1883)