



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

U.O.C. PSICHIATRIA 3

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA

ALTERAZIONI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE STATICA E DINAMICA NELLA SCHIZOFRENIA E NEL DISTURBO BIPOLARE: UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE A RIPOSO

RELATORE: Prof. Fabio Sambataro

CORRELATRICE: Dott.ssa Giulia Cattarinussi

LAUREANDO: Alberto Cesaro

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

Riassunto	1
Abstract.....	3
1. Introduzione	5
1.1 Il concetto di spettro.....	5
1.2 Schizofrenia e Disturbo Bipolare	6
1.2.1 Schizofrenia	6
1.2.2 Disturbo Bipolare	13
1.2.3 Disturbo Schizoaffettivo.....	24
1.3 Risonanza Magnetica Funzionale.....	27
1.3.1 Principi di Risonanza Magnetica Funzionale	27
1.3.2 Task-based fMRI	28
1.3.3 Resting-state fMRI.....	29
1.3.4 Connettività cerebrale statica e dinamica	34
1.3.5 Alterazioni della connettività funzionale nella Schizofrenia	41
1.3.6 Alterazioni della connettività funzionale nel Disturbo Bipolare.....	43
1.3.7 Connettività funzionale nella Schizofrenia e nel Disturbo Bipolare...	45
1.4 Alterazioni neurocognitive nella Schizofrenia e nel Disturbo Bipolare ...	46
1.4.1 I domini cognitivi	46
1.4.2 Alterazioni neurocognitive nella Schizofrenia	48
1.4.3 Alterazioni neurocognitive nel Disturbo Bipolare	48

1.4.4 Alterazioni neurocognitive nei due disturbi	49
2. Scopo dello studio	50
3. Materiali e metodi	51
3.1 Partecipanti.....	51
3.2 Valutazione clinica e cognitiva	51
3.3 Acquisizione immagini	53
3.4 Preprocessamento	53
3.5 Connettività funzionale statica	54
3.6 Connettività funzionale dinamica	54
3.7 Cluster states	55
3.8 Analisi statistiche	55
4. Risultati	56
4.1 Dati demografici e cognitivi	56
4.2 Attività cerebrale statica spontanea e connettività locale	58
4.3 Connettività funzionale dinamica	59
4.4 Correlazione tra connettività statica e dinamica e cognitiv�	60
5. Discussione e conclusioni	61
5.1 Cognitiv�.....	61
5.2 fALFF	61
5.3 ReHo	62
5.4 Connettivit� funzionale dinamica	63

5.5 Correlazione tra connettività statica e dinamica e cognitività	64
5.6 Conclusioni	65
6. Bibliografia.....	67

RIASSUNTO

Background: Le alterazioni cognitive sono caratteristiche importanti nei disturbi psicotici, che contribuiscono a determinare una parte sostanziale della disabilità sociale dei pazienti affetti. Gli studi che le correlano alla connettività funzionale non sono molti per cui la conoscenza sul tema è ancora piuttosto parziale. Allo stesso tempo, le alterazioni della connettività funzionale nei disturbi psicotici sono ampiamente documentate, ma metodiche di recente introduzione, come fALFF e ReHo, possono contribuire a migliorare la conoscenza della fisiopatologia di tali disturbi.

Scopo dello studio: Due sono gli scopi dello studio: 1) ampliare la conoscenza sulle alterazioni di FC nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, con le loro analogie e le loro peculiarità neurobiologiche; 2) valutare l'associazione tra caratteristiche di FC e domini cognitivi.

Materiali e metodi: il nostro campione includeva 40 pazienti con SCZ, 43 con BD tipo I in remissione parziale o completa e 59 HC, selezionati dal Consortium for Neuropsychiatric Phenomics dataset. Abbiamo poi calcolato i valori di fALFF e ReHo, estratto 5 stati di connettività funzionale dinamica usando l'algoritmo di clustering k-means, e analizzato le performance cognitive dei soggetti sfruttando un'ampia batteria di test neuropsicologici. Per identificare fattori comuni a tali test abbiamo usato un'exploratory factor analysis; per analizzare i dati demografici e clinici abbiamo usato il test ANOVA, il test t a campioni indipendenti e il χ^2 . Per stabilire la relazione tra connettività e punteggi cognitivi abbiamo usato la correlazione parziale di Pearson.

Risultati: Gli SCZ mostrano peggiore abilità cognitiva nei 3 fattori individuati rispetto a BD e HC ($p < 0.001$), così come i BD nei confronti degli HC ($p < 0.046$). Il gruppo SCZ mostra ridotta fALFF nei confronti degli HC nel cuneo di sinistra, nel cervelletto di destra, nel giro angolare sinistro, nel giro precentrale sinistro, nel giro temporale superiore sinistro e temporale medio destro, nel giro frontale inferiore sinistro; il gruppo BD mostra ridotta fALFF nei confronti degli HC nel

cervelletto di destra, nel giro angolare di sinistra, nel giro precentrale di sinistra, nel giro occipitale inferiore destro, nel giro temporale inferiore bilateralmente, nel polo temporale sinistro, nel giro frontale medio sinistro e superiore destro, nel giro parietale superiore destro, nel giro postcentrale destro, nella corteccia cingolata posteriore sinistra, anteriore e media destra, nel caudato di destra. ReHo è ridotta negli SCZ rispetto agli HC nel giro occipitale inferiore sinistro e mediale destro, e nel giro postcentrale destro; è ridotta nei BD rispetto agli HC nel giro occipitale inferiore sinistro, nel giro precentrale bilateralmente, nel giro parietale superiore sinistro nel cervelletto bilateralmente, nella corteccia cingolata anteriore destra e posteriore sinistra, nel polo temporale destro e nel giro temporale medio dallo stesso lato. Nel confronto tra i due disturbi gli SCZ presentano una minore ampiezza delle fALFF nel cuneo destro e nel giro occipitale superiore destro, e una ridotta ReHo nella lingula di sinistra. Nella connettività dinamica i BD passano meno tempo nello stato 5 ($p=0.04$) e presentano meno transizioni di stato ($p=0.022$) rispetto agli HC. Il fattore cognitivo 2 presenta una correlazione con i valori fALFF di SFG e MCC e con i valori di ReHo di cervelletto e giro precentrale nel confronto BD-HC.

Conclusioni: Il nostro lavoro ha evidenziato come sia nella schizofrenia che nel disturbo bipolare vi sia una diffusa disconnettività nei network cerebrali nel senso di una riduzione, comune ai due disturbi nel network visivo, nel network sensomotorio e nel giro angolare sinistro. Abbiamo anche individuato una peggiore performance cognitiva in memoria, apprendimento verbale e memoria di lavoro, inibizione, con un deficit più marcato nel gruppo SCZ, il cui substrato funzionale è stato individuato in SFG, MCC, cervelletto e giro precentrale nel confronto con HC.

ABSTRACT

Background: Cognitive impairments are important features of psychotic disorders, contributing largely to the degree of social disability of affected patients. There are few studies linking them to functional connectivity, therefore the knowledge of the subject is partial. At the same time, functional connectivity alterations are widely documented, although rather new methods, such as fALFF and ReHo, may contribute to further our pathophysiological understanding of such disorders.

Aim of the study: Our study had two main objectives: 1) to further the knowledge of FC alterations in schizophrenia and bipolar disorder, with neurobiological analogies and peculiarities; 2) to evaluate the association between FC features and cognitive domains.

Materials and methods: our sample included 40 patients with SCZ, 43 patients with BD type I in partial or full remission and 59 HC, selected from the Consortium for Neuropsychiatric Phenomics dataset. We then calculated fALFF and ReHo values, we extracted 5 dynamic functional connectivity states using a k-means algorithm, and we analyse the cognitive performance of the subjects with a large battery of neurocognitive tests. An exploratory factor analysis was used to identify common factors in said test; ANOVA, two sample t-test and χ^2 tests were used to analyse demographic and clinical data. In order to assess the relationship between connectivity and cognitive scores we used partial Pearson's correlation.

Results: SCZ patients show worse cognitive ability in the 3 identified factors compared with BDs and HCs ($p < 0.001$), as do BDs in comparisons with HCs ($p < 0.046$). SCZ group shows reduced fALFF compared with HCs in the left cuneus, right cerebellum, left angular gyrus, left precentral gyrus, left superior temporal and right middle temporal gyrus, and left inferior frontal gyrus; the BD group shows reduced fALFF compared with HCs in the right cerebellum, left angular gyrus, left precentral gyrus, right inferior occipital gyrus, bilateral inferior temporal gyrus, left temporal pole, left middle and right superior frontal gyrus, right superior parietal gyrus, right postcentral gyrus, left posterior cingulate cortex, right anterior and

middle cingulate gyrus, right caudate. ReHo is reduced in SCZs compared with HCs in the left inferior and right medial occipital gyrus, and in the right postcentral gyrus; it is reduced in BDs compared with HCs in the left inferior occipital gyrus, in the bilateral precentral gyrus, in the left superior parietal gyrus in the bilateral cerebellum, in the right anterior and left posterior cingulate cortex, in the right temporal pole, and in the middle temporal gyrus on the same side. In the comparison between the two disorders, SCZs show worse fALFF in the right cuneus and right superior occipital gyrus, and worse ReHo in the left lingual gyrus. In dynamic connectivity, BD group dwells less time in state 5 ($p=0.04$) and have fewer transitions ($p=0.022$) than HCs. Cognitive factor 2 shows correlation with fALFF values of SFG and MCC and with ReHo values of cerebellum and precentral gyrus in BD-HC comparison.

Conclusions: Our work highlighted diffuse FNC in both schizophrenia and bipolar disorder, with a common reduced connectivity in the visual network, in the sensorimotor network and in the left angular gyrus. We also found an impaired cognitive performance involving memory, verbal learning and working memory, and inhibition, characterized by more severe deficits in SCZ; the structural substrate of these alterations is to be found in SFG, MCC, cerebellum and precentral gyrus in BD compared with HC.

1 INTRODUZIONE

1.1 IL CONCETTO DI SPETTRO

In ambito medico, parlando di spettro ci si riferisce alla continuità delle possibili differenti manifestazioni di una malattia. Cercando la parola chiave “spectrum” su PubMed, i risultati sono più di 46000 e riguardano gli ambiti più disparati: dalla radiologia alla microbiologia, dalla pediatria all’infettivologia, passando per branche non mediche come l’informatica e la fisica, arrivando infine all’area di interesse di questa tesi.

Sono molti i disturbi psichiatrici per cui è stato ventilato un approccio diverso da quello categoriale classico promosso dai due maggiori sistemi classificativi internazionali – ICD e DSM – e tale approccio è quello dimensionale. Se i sistemi classificativi fanno riferimento a singoli disturbi per la cui diagnosi è fondamentale che il paziente presenti un certo numero di caratteristiche, rendendo di fatto la malattia come una questione “tutto o nulla”, già da molti anni psichiatri e associazioni scientifiche di tutto il mondo hanno proposto un affiancamento di questo metodo con quello dimensionale, che prenda in considerazione la possibilità di un *continuum* tra la persona malata e il soggetto sano o tra entità nosologiche attualmente ritenute distinte. Krueger et al. (1) nel 2009 notavano come, se sottoposti a un’accurata indagine, i pazienti psichiatrici tipicamente presentassero criteri diagnostici per più di una malattia, rendendo di fatto la comorbidità il quadro più frequente. Nello stesso articolo sostenevano che disturbi mentali comuni, quale la depressione, non sembrano esordire all’improvviso – quindi con una modalità “tutto o nulla” – ma con una continuità e gradualità di manifestazioni.

La letteratura scientifica a supporto di una classificazione dimensionale, quantomeno da affiancare a quella categoriale, è estremamente vasta. Kraemer (2), ad esempio, mette in evidenza come possibilmente ogni diagnosi possa essere resa dimensionale aggiungendo degli specificatori come il numero di sintomi, la loro durata e severità, il grado di disabilità e altri. Molte delle proposte affini a questa si sono sviluppate prima e in vista della redazione della quinta edizione del DSM (3), la quale risponde alle esigenze emerse includendo delle caratteristiche

dell'approccio dimensionale all'interno dei suoi criteri. Lo stesso DSM-5 fa notare come le evidenze scientifiche suggeriscano che molti, o addirittura la maggior parte, dei disturbi si collochino all'interno di uno spettro che ne comprende anche altri, con cui essi condividono sintomi, fattori di rischio genetici e ambientali e forse anche substrati neurali; i disturbi per cui questo è più evidente sono quelli d'ansia. All'interno del manuale il termine "spettro" viene però utilizzato solo una volta per definire una categoria diagnostica (i disturbi dello spettro autistico), un capitolo (i disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici) e vengono utilizzati effettivamente concetti dimensionali solo in una proposta alternativa di classificazione dei disturbi di personalità.

1.2 SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE

1.2.1 SCHIZOFRENIA

Disturbo mentale per antonomasia, la schizofrenia costituisce anche una delle più complesse e ancora relativamente poco conosciute entità nosologiche di interesse psichiatrico.

1.2.1.1 STORIA

La schizofrenia come disturbo mentale definito è un concetto moderno, che risale al periodo a cavallo tra la fine dell'Ottocento e i primi del Novecento grazie al contributo di Emil Kraepelin (4) e di Eugen Bleuler (5,6), ma è verosimile che si tratti di una malattia ben più antica. Le opinioni e le evidenze a riguardo non sono univoche: le testimonianze bibliografiche di malati che ricadono con sufficiente certezza all'interno dei criteri diagnostici moderni per la schizofrenia sono dibattute (7,8) e diverse ipotesi sono state formulate nel corso degli anni. Una di queste sostiene che la malattia fosse rara prima del XX secolo (9) e in un certo senso legata al processo di civilizzazione e industrializzazione (10); una seconda teoria caldeggia la possibilità che le scarse testimonianze storiche siano dovute invece all'annoverare la schizofrenia all'interno di altri disturbi mentali, come le forme depressive e maniacali (7,11). La terza teoria suggerisce che la schizofrenia sia fondamentalmente un costrutto sociale, legato al contesto in cui esso è stato formulato; quest'ultima teoria è stata smentita da studi successivi che hanno notato

come le caratteristiche della malattia siano riscontrabili in un'ampia varietà di contesti socio-culturali differenti (12).

Kraepelin fu il primo a concettualizzare la schizofrenia con la denominazione di “*dementia praecox*” in seguito all'osservazione che gli individui affetti sviluppavano in giovane età un deterioramento delle funzioni cognitive con tendenza a cronicizzare e in cui la guarigione era un'evenienza eccezionale (13,14). Fu poi Bleuler a coniare il termine utilizzato ancora oggi che, etimologicamente, significa “mente divisa”: lo psichiatra svizzero riteneva infatti caratteristica principale del disturbo la scissione delle diverse funzioni psichiche, con perdita di una personalità unitaria (6); detto altrimenti, per Bleuler l'essenza del disturbo era l'elemento di disorganizzazione (vedi sezione 1.2.1.3).

Un'altra novità da lui introdotta fu la distinzione tra sintomi fondamentali e sintomi accessori. I fondamentali venivano poi suddivisi in base al tipo di funzione coinvolta: funzione semplice (alterazione delle associazioni ideative, alterazioni dell'affettività con anaffettività, ambivalenza) e funzione complessa (autismo nel rapporto con la realtà, deterioramento dell'attenzione, alterazione della volontà, demenza e alterazioni del comportamento). Tra i sintomi accessori troviamo quelli a cui spesso ci si riferisce come sintomi positivi (deliri e allucinazioni), assieme a sintomi catatonici, altre alterazioni della memoria e del linguaggio e sintomi corporei.

La storia della schizofrenia nel XX secolo è principalmente legata allo sviluppo di farmaci che potessero contrastarne i sintomi, con il primo – la clorpromazina (CPZ) – sintetizzato nel 1951. Capostipite dei cosiddetti antipsicotici tipici, la CPZ aprì la strada alla florida ricerca sui neurolettici che nell'arco di due decenni portò alla commercializzazione di 40 molecole nel mondo. Dopo un periodo di stasi, la ricerca sugli antipsicotici riprese vigore dagli anni '90 con la sintesi della clozapina, apripista della seconda generazione di farmaci (anche detti atipici) (15). L'altro grande filone di ricerca dell'ultimo secolo è quello che ha riguardato eziologia e patogenesi della schizofrenia, ambiti che rimangono ancora aperti e di preminente interesse (16,17).

1.2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza nell'arco della vita è tradizionalmente stimata all'1% e sembra trattarsi di un dato tuttora affidabile (17,18). Sono più colpiti i maschi che le femmine, ma il rapporto tra i due sessi non è così sbilanciato e corrisponde a 1.70 [1.46-1.97; IC 95%] (ibidem). Incidenza maggiore è correlata allo status di migrante, alla nascita in tardo inverno o inizio primavera, all'età giovane (<20) o avanzata (>40) dei genitori, a fattori stressogeni gravidici o altre complicanze della gravidanza, e all'uso di cannabis in giovane età, in particolare qualora contenga alti livelli di THC (conosciuta come cannabis ad alta potenza) (16,19,20). Il ruolo della cannabis è stato ed è tuttora oggetto di dibattito, perché con il grande aumento della disponibilità sul mercato di cannabis ad elevato contenuto di THC avrebbe dovuto esserci un effetto sull'incidenza di schizofrenia, effetto che non si è visto: questo fa supporre che la cannabis di per sé potrebbe non essere un fattore causale ma, come si sa anche per altre sostanze e per altri disturbi mentali, una forma di automedicazione (17,21).

Dal punto di vista dei fattori di rischio genetici, sono state individuate alcune variazioni ricorrenti del numero di copie (CNV), sia ereditarie che come mutazioni *de novo*; seppur rare, esse conferiscono una probabilità maggiore di insorgenza della malattia. Altri studi suggeriscono un probabile contributo anche da parte di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) (16). I geni più coinvolti sono relativi al recettore della dopamina D2 (DRD2), a canali del calcio voltaggio-dipendenti, a recettori del glutammato e altri legati all'immunità (MHC, via del complemento, geni che contribuiscono ai vari stadi di maturazione dei linfociti B) (16,17). In generale, uno studio pubblicato su *Lancet* nel 2009 che ha analizzato retrospettivamente più di 9 milioni di cittadini svedesi ha stimato l'ereditabilità della malattia al 64% (22).

L'esordio tipico del disturbo è in età giovane adulta, con un picco all'inizio della terza decade (meno evidente nelle donne, che mantengono maggiore stabilità nell'incidenza lungo tutto l'arco della vita); insolito l'esordio adolescenziale, ancora più raro quello giovanile, nonostante i casi più precoci si manifestino a partire dai 4 anni (17). Spesso la malattia si presenta in comorbidità: il caso più frequente è quello dell'abuso di tabacco che colpisce più della metà dei soggetti

schizofrenici; altri disturbi frequenti sono quelli d'ansia, ossessivo-compulsivo e di personalità, in particolare nel cluster A – il quale comprende disturbo paranoide, disturbo schizoide e disturbo schizotipico di personalità (3).

1.2.1.3 PRESENTAZIONE CLINICA

La schizofrenia presenta un'ampia gamma di sintomi, nessuno dei quali patognomonicamente. All'interno di questo corteo dotato di grande variabilità, è stato possibile ricondurre i diversi sintomi a tre filoni principali: la distorsione della realtà (deliri e allucinazioni), la disorganizzazione (che può coinvolgere la forma del pensiero, il comportamento e l'affettività) e i sintomi negativi (17,23).

I cosiddetti sintomi positivi, o sintomi psicotici, fanno riferimento alla distorsione della realtà. Le allucinazioni nello schizofrenico sono primariamente di tipo uditivo e meno frequentemente tattili, i deliri sono soprattutto paranoidei e di riferimento (24)). All'interno dei sintomi positivi ricadono anche i sintomi di primo rango di Schneider (FRS), ritenuti fino alla precedente edizione del DSM (25) estremamente specifici della schizofrenia ma il cui ruolo è stato ridimensionato negli ultimi anni grazie all'osservazione che la loro presenza è individuabile anche in taluni casi di gravi disturbi dell'umore. Nonostante ciò, rimangono caratteristiche piuttosto specifiche della psicosi schizofrenica (una review della Cochrane riporta una specificità tra il 75% e il 95% (26)), e per questo il loro utilizzo è ancora consigliato da molti autori (26–28). Fra di essi ricordiamo l'eco, il furto e la diffusione del pensiero, le voci dialoganti, le voci commentanti, l'influenzamento del pensiero e l'influenzamento somatico.

Nella disorganizzazione è possibile evidenziare la perdita delle normali associazioni del pensiero che si manifesta sotto forma di alterazioni dell'eloquio, il quale può diventare incoerente e di difficile comprensione (“deragliamenti”), fino alla schizofasia (“insalata di parole”); il suo contenuto può anche impoverirsi. Il comportamento disorganizzato provoca alterazioni nelle attività della vita quotidiana, atti impropri in riferimento alle norme sociali o anche atteggiamenti infantili (24,29).

I sintomi negativi comprendono anedonia, abulia, appiattimento affettivo e distacco sociale (autismo) (ibidem), il che rende importante una diagnosi differenziale con i disturbi dell'umore e il disturbo schizoaffettivo. Nella fattispecie, per appiattimento affettivo si intende una ridotta manifestazione delle emozioni che si può presentare nell'intonazione della voce (prosodia), nella mimica facciale, nel contatto visivo e nella gestualità. Abulia e appiattimento affettivo sono sintomi particolarmente presenti nella schizofrenia rispetto agli altri disturbi psicotici e rendono conto in maniera sostanziale della morbidità del disturbo (3).

Oltre a queste tre macroaree, nella schizofrenia possono essere presenti altre due tipologie di sintomi: quelli catatonici e quelli cognitivi. La caratteristica essenziale della catatonìa è una marcata alterazione psicomotoria, che può esprimersi come ridotta attività motoria, ridotta interazione con l'esaminatore o, al contrario, un'aumentata e peculiare attività motoria. I deficit neurocognitivi sono comuni e coinvolgono diversi domini cognitivi (tra cui memoria, attenzione e funzioni esecutive), sia in una fase premorbose che conseguente l'esordio di malattia (30)); questo argomento sarà approfondito nella sezione apposita, "Alterazioni neurocognitive nella schizofrenia".

Storicamente la malattia è stata suddivisa in 5 forme: paranoide (con predominanza dei sintomi psicotici e in particolare di deliri paranoidi), ebefrenica o disorganizzata (in cui prevale la disorganizzazione di pensiero e comportamento), catatonica, simplex o indifferenziata (con un quadro misto che non rientra appieno in quelli sopracitati) e residua (quando l'episodio psicotico è passato ma permangono sintomi negativi o sintomi positivi attenuati). Nel DSM-5 questa distinzione in sottotipi è assente per la scarsa utilità diagnostica e predittiva di risposta al trattamento (13).

1.2.1.4 CRITERI DIAGNOSTICI DSM-5

A. Due o più dei seguenti sintomi, ognuno presente per una quantità significativa di tempo nell'arco di un mese (o meno se trattati con successo).

Almeno uno deve essere I., II., o III.:

I. Deliri

- II. Allucinazioni
 - III. Eloquio disorganizzato
 - IV. Comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico
 - V. Sintomi negativi
- B. Per una quantità di tempo significativa dall'esordio del disturbo, il livello di funzionamento in una o più delle aree principali, come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé, è marcatamente ridotto rispetto al periodo precedente all'esordio (oppure quando l'esordio è nell'infanzia o nell'adolescenza, si manifesta l'incapacità di raggiungere il livello atteso di funzionamento interpersonale, scolastico o lavorativo).
- C. Segni continuativi del disturbo persistono per almeno 6 mesi. Questo periodo di 6 mesi deve comprendere almeno 1 mese di sintomi (o meno se trattati efficacemente) che soddisfano il Criterio A (cioè fase attiva dei sintomi), e può comprendere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici o residui, i segni del disturbo possono essere evidenziati soltanto da sintomi negativi oppure da due o più dei sintomi elencati nel Criterio A presenti in forma attenuata (e.g., convinzioni stravaganti, esperienze percettive inusuali)
- D. Sono stati esclusi il disturbo schizoaffettivo e il disturbo depressivo o bipolare con sintomi psicotici per I) l'assenza di episodi depressivi maggiori o maniacali in concomitanza alla fase attiva dei sintomi, o II) la presenza di episodi affettivi durante la fase attiva dei sintomi solo per una durata minoritaria rispetto al periodo di malattia attiva o residua.
- E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (e.g., una sostanza di abuso, un farmaco o un altro trattamento) o a un'altra condizione medica.
- F. Se c'è una storia di disturbo dello spettro dell'autismo o di disturbo della comunicazione a esordio infantile, la diagnosi aggiunta di schizofrenia viene posta soltanto se sono presenti per almeno 1 mese (o meno se trattati efficacemente) allucinazioni o deliri preminenti, in aggiunta agli altri sintomi richiesti della schizofrenia.

Esistono inoltre degli specificatori:

Se di durata superiore a un anno: primo episodio, attualmente in fase acuta, in remissione parziale o in remissione completa; episodi multipli, attualmente in

fase acuta, in remissione parziale o in remissione completa; continuo; non specificato.

Con catatonia.

Grado di severità.

1.2.1.5 DECORSO E CENNI DI TRATTAMENTO

L'esordio può essere improvviso o insidioso, con il secondo che si manifesta con maggior frequenza; quest'ultimo è caratterizzato da una fase premorbosa della durata mediana di circa un anno in cui i sintomi possono essere eterogenei e comprendere rabbia, irritabilità, ansia, distacco sociale e deterioramento nel funzionamento di ruolo. I sintomi negativi e cognitivi tendono a permanere nell'arco della vita e a correlare con difficoltà sociali a lungo termine, mentre quelli psicotici più spesso hanno un andamento con remissioni e ricadute oppure regrediscono (3,16,17).

La mortalità suicidaria della schizofrenia è tradizionalmente valutata al 10%, ma revisioni più recenti della letteratura hanno rivisto a ribasso questa stima, portandola attorno al 5% (31,32). Anche la prognosi del disturbo è migliorata nel tempo, con un esito classificabile come "buono" in circa il 40% dei casi (33); nonostante ciò, il recupero completo rimane poco frequente e stimato in una metanalisi al 13.5% (34).

Il trattamento farmacologico, sviluppatosi a partire dagli anni '50 con la scoperta della clorpromazina, può contare su molte molecole diverse i cui bersagli principali sono i recettori della dopamina, ed in particolare di antagonisti dei recettori D2; altri bersagli sono i recettori della serotonina, i recettori H₁, i recettori muscarinici e quelli adrenergici. Oltre la già citata clorpromazina (che fa parte delle fenotiazine), sono da menzionare l'aloiperidolo tra i farmaci di prima generazione (un butirrofenone), risperidone, quetiapina, clozapina, olanzapina e aripiprazolo tra quelli di seconda generazione.

Non esiste un metodo condiviso per la scelta dell'antipsicotico: essa ricadrà sull'uno o sull'altro in base alle preferenze del clinico e del paziente dopo un'attenta analisi dei benefici sui sintomi, dei possibili effetti collaterali e di eventuali risposte

a trattamenti precedenti. Parallelamente alla farmacoterapia, vengono raccomandati altri interventi di tipo psicoterapico e sociale, tra cui si annoverano la terapia cognitivo comportamentale, la psicoeducazione, interventi familiari per categorie selezionate di pazienti, la riabilitazione cognitiva (35).

1.2.2 DISTURBO BIPOLARE

Salito recentemente agli onori delle cronache per il sempre più alto numero di personaggi pubblici e dello spettacolo che confessano di soffrirne, il disturbo bipolare ha una storia lunga e intricata e un decorso altrettanto complesso, gravato da elevata mortalità suicidaria.

1.2.2.1 STORIA

L'idea di una malattia che racchiuda manifestazioni affettive di opposta polarità è probabilmente da far risalire ad Areteo di Cappadocia, medico greco vissuto tra il II e il III secolo D.C. (36). Ovviamente, le singole entità di mania e depressione – o, com'era identificata all'epoca, melancolia – risalgono a tempi ben più remoti, con la prima descrizione sistematica che viene attribuita ad Ippocrate. Il termine “melancolia” trae le sue origini dalla teoria degli umori: etimologicamente significa bile nera, lo specifico umore che era ritenuto responsabile di stati di profonda tristezza e del temperamento malinconico. Risalire al preciso significato originale di “mania” è, invece, complesso: il termine ha origine greca, ma ci sono molti lemmi da cui essa può derivare. Alcune possibili etimologie sono state proposte da Celio Aureliano, medico romano: dalla divinità greca *ania*, poiché provoca angoscia; da *manos*, rilassato, perché la mente e l'anima della persona affetta da mania sarebbero eccessivamente rilassate; da *lymanein*, rovinare, perché la malattia rovina il paziente; da *monusthae*, cercare la solitudine; da *monia*, persistenza, poiché la malattia è tenace e non lascia il corpo facilmente; o infine da *hypomeneticos*, perché il paziente diventa forte e instancabile.

Areteo di Cappadocia, come già detto, è da considerarsi il pioniere del disturbo bipolare, avendo egli sostenuto come la mania fosse un'evoluzione possibile della melancolia e le due avessero un'eziologia comune. In ogni caso è da notare come

nell'antichità i concetti di mania e melancolia fossero più ampi rispetto a come sono intesi ai giorni nostri, e comprendessero verosimilmente anche caratteristiche attribuibili agli stati misti, al disturbo schizoaffective o alla schizofrenia.

La nascita vera e propria del moderno concetto di disturbo bipolare, tuttavia, si attribuisce a Jeanne-Pierre Falret che coniò il termine di “folia circolare” a metà del XIX secolo, una malattia in cui si alternavano stati di depressione, mania e intervalli liberi. Curiosamente, il concetto di cicli rapidi è precedente di una decina d'anni al lavoro di Falret ed è dovuto a Griesinger, un illustre psichiatra delle cui osservazioni Falret è sicuramente debitore: lo psichiatra tedesco aveva infatti valutato comune il passaggio dalla melancolia alla mania in ciò che descrisse come una sorta di circolo con fluttuazioni regolari.

Come per la schizofrenia, un mattone importante nella storia del disturbo bipolare lo ha posto Kraepelin con le sue ricerche sull'eziopatogenesi, la diagnosi e la prognosi di quella che lui chiamava “folia maniaco-depressiva”. All'interno di questa categorizzazione erano contenuti tutti i disturbi affettivi, quindi anche la depressione unipolare: tale scelta fu piuttosto dibattuta in ambito accademico e smise di esserlo solo quando le due entità furono nuovamente separate grazie ai contributi di Wernicke, Kleist e Leonhard (37).

Gli sviluppi successivi hanno portato al riconoscimento del disturbo nelle sue molteplici sfaccettature (Bipolare I e II, stati misti, ciclotimia), nelle sue affinità con altre entità nosologiche (schizofrenia, disturbo schizoaffective) e nella complessa eziopatogenesi, non ancora del tutto spiegata (37,38).

1.2.2.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza nell'arco della vita per i disturbi bipolari è dell'1%: nella fattispecie 0.6% per il disturbo bipolare di tipo I (DB-I), 0.4% per il disturbo bipolare di tipo II (DB-II) (39). Questi dati provengono principalmente da studi eseguiti in Paesi ad alto reddito, e c'è ampia variabilità nella prevalenza nei diversi Stati (da 0.1% a più del 4%) (40–43). Il motivo di tale variabilità non è chiaro: l'ipotesi di una componente etnica ha evidenze miste, con alcuni studi che rilevano maggiore

prevalenza in popolazioni caucasiche e altri invece in popolazioni “non bianche”. Anche differenze legate al sesso non trovano i ricercatori concordi: la maggior parte degli studi evidenziano una distribuzione sovrapponibile sia per il DB-I che per il DB-II, altri rilevano una maggior prevalenza del tipo I nel sesso maschile e del tipo II nel sesso femminile (40).

Tra il 60 e l’80% del rischio di insorgenza è ereditabile, con una concordanza tra gemelli omozigoti del 40-45%. Per spiegare questa predisposizione sono stati individuati numerosi geni oggetti di mutazione, in particolare polimorfismi a singolo nucleotide, tra cui BDNF, CACNA1C, COMT e recettori del GABA, ma per nessuno di questi è stato rilevato un forte effetto di correlazione (ibidem). Altri studi eseguiti su cellule iPSC umane e spettroscopia di risonanza magnetica hanno riscontrato che disfunzioni mitocondriali possono essere rilevanti nello sviluppo della malattia (44).

Anche i fattori di rischio ambientali sono stati indagati. L’ipotesi di un ruolo nella patogenesi imputato a infezioni materne non è supportata da evidenze, e lo stesso dicasi per altri fattori prenatali come il fumo in gravidanza. Sembra più consistente l’affermazione che la prematurità importante (<32 s.g.) possa avere un ruolo nell’insorgenza (40). Al contrario, è forte l’evidenza a sostegno dei maltrattamenti infantili come fattori di rischio, in particolar modo per quanto riguarda l’abuso emotivo e l’abbandono emotivo: una metanalisi del 2016 rileva che nei soggetti con disturbo bipolare la probabilità di essere stati soggetti a maltrattamenti infantili era 2.6 volte maggiore che nei controlli sani, e fino a 4 volte maggiore se si considera solo l’abuso emotivo (45); un altro studio, retrospettivo, evidenzia una prevalenza di maltrattamenti nel 50% dei soggetti con disturbo bipolare afferenti al centro di 3° livello per tale disturbo (46). Gli autori di entrambi questi lavori concordano con l’evidenza accumulata negli anni che una storia di maltrattamenti infantili provoca un esordio precoce e un decorso più complicato (gravato da maggiore suicidalità e maggior frequenza di cicli rapidi). Infine, altri fattori ambientali che conferiscono un maggior rischio di insorgenza di DB sono i fattori stressogeni e l’abuso di sostanze stupefacenti, ma la forza della correlazione è meno evidente e, soprattutto per quanto riguarda le sostanze stupefacenti, gravata da potenziali confondenti (40).

Più del 70% dei malati ha esordito prima dei 25 anni (ibidem), con l’età media di

esordio che varia tra il bipolare I – 18 anni – e il bipolare II – metà della terza decade. Non è da escludere un esordio di malattia anche in età avanzata (3)). Le comorbidità psichiatriche sono la norma: i disturbi più frequenti sono quelli d'ansia, da uso di sostanze, della condotta, del controllo degli impulsi e da deficit di attenzione/iperattività (ibidem).

1.2.2.3 PRESENTAZIONE CLINICA

Il paziente bipolare in stato maniacale è poco probabile che si rivolga al medico di propria spontanea volontà perché la consapevolezza di malattia è spesso molto bassa. Ciò è dovuto al fatto che il soggetto percepisce un aumento dell'energia e un umore euforico: si sente riposato anche dormendo poco, è iperattivo e si impegna in molteplici nuove iniziative, ha un'espansione della libido ed è più estroverso del solito. L'estroversione tende alla logorrea, con il soggetto che non concede spazio all'interlocutore per la replica, fa battute – talora inopportune – e usa un linguaggio inusualmente volgare; la rapidità con cui cambia argomento può rendere il discorso incoerente e difficile da seguire (fuga delle idee). L'attività sessuale viene ricercata con più insistenza, anche in modo sconveniente, e aumenta la probabilità di rapporti sessuali non protetti. Il tutto avviene in un contesto di generale disinibizione comportamentale e teatralità, nei modi e nel vestire. Peculiare della fase maniacale o ipomaniacale è la tendenza a spese inappropriate ed eccessive. La fase maniacale può presentarsi anche con umore disforico e dunque irritabilità o rabbia (3,47).

L'autostima ipertrofica o la grandiosità possono raggiungere anche proporzioni psicotiche, con le manifestazioni deliranti che possono assumere connotati congruenti con la polarità dell'alterazione affettiva (deliri megalomaniaci, erotomaniaci, genealogici, di potenza) o contrari (deliri persecutori, paranoici, di influenzamento; questi possono essere presenti anche in modo congruente alla polarità, accompagnando dunque l'episodio depressivo maggiore). Altre manifestazioni psicotiche possono essere le allucinazioni, in particolari uditive (voci dialoganti, voci commentanti, voci a contenuto negativo). I contenuti di deliri e allucinazioni non hanno una particolare specificità rispetto a quelli presenti in altri disturbi psicotici (48).

La fase depressiva non è facile da distinguere da quella della depressione unipolare: alcune indicazioni che potrebbe trattarsi di DB sono la maggior frequenza di iperfagia, ipersonnia e psicosi, un esordio precoce, la scarsa risposta agli antidepressivi, un maggior numero di episodi affettivi e una storia familiare di disturbo bipolare. Per il resto le caratteristiche sono quelle classiche: depressione del tono dell'umore, anedonia, irritabilità, ansia, ridotta capacità di concentrazione e difficoltà mnemoniche. Il paziente sperimenterà una visione pessimistica della realtà e di sé, con perdita dell'autostima, facilità al pianto, idee di colpa e talora di morte. I sintomi comprendono anche la sfera fisica, con affaticabilità, perdita di appetito o suo aumento, sintomi gastrointestinali, cefalea, insonnia. Tra i sintomi comportamentali si annoverano l'abulia, la trascuratezza nell'abbigliamento e nell'igiene personale, un rallentamento dell'eloquio e una mimica ridotta; si può arrivare fino alla paralisi del pensiero e all'arresto psicomotorio (3,47).

Per quanto riguarda i deficit cognitivi si rimanda alla sezione 1.4.3.

1.2.2.4 CRITERI DIAGNOSTICI DSM-5

1.2.2.4.1 DISTURBO BIPOLARE I

Per la diagnosi del DBI è necessario che vengano soddisfatti i criteri per l'episodio maniacale; questo può precedere o essere seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori, ma essi non risultano necessari per la diagnosi. L'episodio maniacale è così definito:

- A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno una settimana e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (o di qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione).
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale:

- I. Autostima ipertrofica o grandiosità
 - II. Diminuito bisogno di sonno
 - III. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare
 - IV. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
 - V. Distraibilità (cioè attenzione troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti), riferita o osservata
 - VI. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (cioè attività immotivata non finalizzata)
 - VII. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (e.g., acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvenienti o investimenti finanziari avventati)
- C. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.
- D. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (e.g., una sostanza di abuso, un farmaco o un altro trattamento) o a un'altra condizione medica.
- Nota: un episodio maniacale completo che emerge durante un trattamento antidepressivo, ma che persiste a livello sindromico completo andando oltre l'effetto fisiologico del trattamento, costituisce un'evidenza sufficiente per un episodio maniacale.

Perché si possa porre diagnosi di DB-I gli episodi maniacali e depressivi non devono essere meglio spiegabili dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante, da altri disturbi dello spettro schizofrenico o da altri disturbi psicotici.

Esistono poi degli specificatori della diagnosi, che comprendono il tipo di episodio più recente o in corso, la severità, la presenza di sintomi psicotici, affettivi o ansiosi, lo stato di remissione, la presenza di cicli rapidi, di catatonia, di esordio peripartum o di un pattern stagionale.

1.2.2.4.2 DISTURBO BIPOLARE II

Per la diagnosi del DB-II è necessario che vengano soddisfatti i criteri per un episodio ipomaniacale, presente o passato, e per un episodio depressivo maggiore, presente o passato.

L'episodio ipomaniacale è così definito:

- A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno quattro giorni consecutivi e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono stati presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale:
 - I. Autostima ipertrofica o grandiosità
 - II. Diminuito bisogno di sonno
 - III. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare
 - IV. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
 - V. Distraibilità (cioè attenzione troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti), riferita o osservata
 - VI. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (cioè attività immotivata non finalizzata)
 - VII. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (e.g., acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvolgenti o investimenti finanziari avventati)
- C. L'episodio è associato a un evidente cambiamento del funzionamento, che non è caratteristico dell'individuo quando è asintomatico.
- D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel funzionamento sono osservabili dagli altri.

- E. L'episodio non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione. Se sono presenti manifestazioni psicotiche l'episodio è, per definizione, maniaco.
- F. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (e.g., una sostanza di abuso, un farmaco o un altro trattamento) o a un'altra condizione medica.

Nota: un episodio ipomaniaco completo che emerge durante un trattamento antidepressivo, ma che persiste a livello sindromico completo andando oltre l'effetto fisiologico del trattamento, costituisce un'evidenza sufficiente per un episodio ipomaniaco. Tuttavia è indicata cautela in modo che uno o due sintomi (in particolare un aumento di irritabilità, nervosismo o agitazione a seguito di uso di antidepressivi) non vengano considerati come sufficienti per una diagnosi di episodio ipomaniaco, né necessariamente indicativi di una diatesi bipolare.

L'episodio depressivo maggiore, invece, soddisfa i seguenti criteri:

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Nota: non includere sintomi chiaramente attribuibili ad altra condizione medica.

- I. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (e.g., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (e.g., appare lamentoso/a). (Nota: in bambini e adolescenti l'umore può essere irritabile)
- II. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione)
- III. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. (Nota: nei bambini considerare il mancato raggiungimento

dell'aumento di peso previsto)

- IV. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni
 - V. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a)
 - VI. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni
 - VII. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a)
 - VIII. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata dagli altri)
 - IX. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio
- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Nota: Risposte a una perdita significativa (e.g., lutto, tracollo finanziario, perdite derivanti da un disastro naturale, una grave patologia medica o disabilità) possono comprendere sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso, annotati nel Criterio A, che possono assomigliare a un episodio depressivo. Nonostante tali sintomi possano essere comprensibili oppure considerati appropriati alla perdita, la presenza di un episodio depressivo maggiore in aggiunta alla normale risposta a una perdita significativa dovrebbe essere considerata attentamente. Questa decisione richiede inevitabilmente una valutazione clinica basata sulla storia dell'individuo e sulle norme culturali per l'espressione del disagio nel contesto della perdita.

Inoltre, per la diagnosi di DB-II non dev'esserci mai stato un episodio maniacale; gli episodi ipomaniacali e depressivi non devono essere meglio spiegabili dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal

disturbo delirante, da altri disturbi dello spettro schizofrenico o da altri disturbi psicotici; i sintomi di depressione o l'imprevedibilità causata dalla frequente alternanza di periodi di depressione e di ipomania causa disagio significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Come per il Bipolare I, anche per il Bipolare II esistono gli stessi specificatori, quindi il tipo di episodio più recente o in corso, la severità, la presenza di sintomi psicotici, affettivi o ansiosi, lo stato di remissione, la presenza di cicli rapidi, di catatonia, di esordio peripartum o di un pattern stagionale.

1.2.2.5 DECORSO E CENNI DI TRATTAMENTO

I soggetti affetti da disturbo bipolare, similmente a quelli affetti da schizofrenia, hanno un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale di circa 10 anni. Ciò è dovuto in parte alle comorbidità, soprattutto cardiovascolari, e in parte all'elevato rischio suicidario: si tratta, infatti, del disturbo psichiatrico che più frequentemente esita in suicidio, con quasi un paziente su due che tenta di procurarsi la morte e uno su cinque che ci riesce (44). Il rischio è maggiore nei pazienti che sperimentano sintomi depressivi o misti rispetto a quelli che non ne presentano, e alcuni studi riportano un rischio maggiore anche nel DB-II rispetto al DB-I in termini di suicidi riusciti in rapporto a quelli tentati (44,49).

Il primo episodio può essere a polarità negativa – più frequente nelle donne – o positiva – più frequente negli uomini; questo primo episodio avviene spesso a breve distanza da un fattore stressogeno significativo, caratteristica che va scemando con il susseguirsi degli episodi (sensibilizzazione o “kindling”). La sindrome depressiva esordisce spesso in maniera insidiosa, con sintomi prodromici, diversamente da quella maniacale o ipomaniacale che ha un inizio brusco ma una cessazione progressiva. Le alterazioni dell'umore sono inframezzate da periodi di eutimia di durata variabile definiti “intervalli liberi”; in alcuni casi l'intervallo libero non si verifica e si parla allora di “viraggio” o “switch” (47).

Gli episodi che costituiscono il disturbo sono ad alto rischio di ricorrenza (nel caso

del DB-I, ad esempio, si parla di un 90% di ricorrenza) e nell'arco della vita il soggetto sperimenterà in modo preponderante la forma depressiva (3:1 per le donne, 3:2 per gli uomini). Con il susseguirsi degli episodi nel corso degli anni, si riduce il recupero del tono dell'umore che caratterizza l'intervallo libero e sono più frequenti i sintomi residui, inoltre la durata di tale intervallo si accorcia; ciò provoca un peggioramento del funzionamento sociale e interpersonale fino a giungere a una sostanziale cronicità (ibidem).

La presenza di più di 4 episodi affettivi nel corso di 12 mesi costituisce il criterio per poter usare lo specificatore "con cicli rapidi": questa evenienza si verifica soprattutto in pazienti di sesso femminile (sembrerebbe essere favorita da fattori ormonali) e affetti da disturbo bipolare di tipo II (70-80% contro il 20-30% del DB-I). Altra caratteristica più rappresentata nel sesso femminile e nel tipo II è l'andamento stagionale, con episodi depressivi in periodo autunnale o invernale e maniacali/ipomaniacali in quello primaverile o estivo (ibidem).

Il trattamento punta alla prevenzione e al miglioramento dei sintomi negli episodi acuti, al mantenimento delle funzioni cognitive, al trattamento e alla prevenzione delle comorbidità, al miglioramento della qualità di vita e alla riduzione del rischio suicidario. La terapia con maggiori evidenze è quella farmacologica, ma altri tipi di interventi sono quelli psicoterapici, fisici (e.g., terapia elettroconvulsivante) e sullo stile di vita (44).

In fase maniacale i farmaci di comprovata efficacia sono il litio, gli antipsicotici – soprattutto di seconda generazione (e.g., quetiapina, olanzapina, aripiprazolo) – l'acido valproico e la carbamazepina. Il litio in particolare è lo stabilizzatore dell'umore per eccellenza, gold standard sia per la fase maniacale che per quella depressiva del disturbo bipolare, e presenta anche effetti antisuicidari; è inoltre l'unico farmaco ad avere forti evidenze a supporto della sua efficacia nel trattamento in cronico. Per gli episodi depressivi i farmaci più indicati sono lamotrigina, cariprazina, lurasidone, quetiapina e olanzapina-fluoxetina; l'uso di antidepressivi veri e propri nella depressione bipolare può causare il rapido viraggio all'episodio maniacale, per cui è indicato un loro uso solo come seconda scelta e prestando attenzione a una loro graduale titolazione. Sia per la fase maniacale/ipomaniacale che per la fase depressiva un trattamento di seconda scelta

è la terapia elettroconvulsivante, poco utilizzata (44,47).

La terapia di mantenimento si deve prolungare per molti anni e talvolta indefinitamente. Come già sottolineato, la prima scelta è il litio per questa fase della malattia, ma l'evidenza scientifica supporta inoltre l'utilizzo di quetiapina, risperidone e aripiprazolo. È in questa fase che trovano maggior indicazione anche gli interventi di tipo psicoterapico, come quelli cognitivo-comportamentali o anche le terapie di gruppo, che aiutano nella compliance, riducono il carico di malattia e migliorano la qualità di vita. Per il trattamento del declino cognitivo non esistono invece terapie specifiche validate ma bisogna trattare al meglio le comorbidità, ridurre le alterazioni del ritmo circadiano e del peso, prevenire e trattare al meglio le acuzie (ibidem).

1.2.3 IL DISTURBO SCHIZOAFFETTIVO

Il concetto di spettro applicato alla schizofrenia risale quasi all'origine del termine stesso, con l'articolo del 1908 (5) e il più famoso libro del 1911 (6) in cui Bleuler sostiene che il nome "dementia praecox" usato all'epoca non rispecchiasse la realtà della malattia e sarebbe stato più opportuno invece l'utilizzo di "schizofrenia", che lui intendeva come termine ombrello sotto il quale ricadevano verosimilmente molti diversi disturbi. Prendendo a riferimento il DSM-5, il capitolo dedicato alla schizofrenia presenta già nel titolo il concetto di "spettro della schizofrenia", e quello proposto al suo interno non è l'unico spettro possibile che è parte del dibattito scientifico. Nel manuale dell'American Psychiatric Association la schizofrenia viene considerata il punto più estremo di un continuum che comprende, al capo opposto, il disturbo di personalità schizotipico: esso fa parte del cluster A dei disturbi di personalità, cosiddetti "bizzarri", assieme al paranoide e allo schizoide; altre fonti fanno rientrare anche questi due nello spettro schizofrenico (50,51). Tra questi due estremi ci sono una serie di disturbi intermedi: il disturbo delirante e la catatonia, che presentano solo alcune delle caratteristiche peculiari della schizofrenia, e il disturbo psicotico breve e il disturbo schizofreniforme, con tutte le caratteristiche tipiche del disturbo più grave ma una durata, rispettivamente, di massimo uno e sei mesi (3). Similmente, è stato proposto uno spettro anche per il

disturbo bipolare, comprendente le due forme principali (DB-I e DB-II), forme meno universalmente riconosciute come i tipi III e IV, il disturbo ciclotimico e il temperamento ciclotimico (51,52). Un diverso schema proposto, e anche quello di interesse per questa tesi, prevede ai due poli il disturbo bipolare e la schizofrenia, e il disturbo schizoaffective come *trait d'union* tra le due (53). Per parlare di questo tema bisogna quindi introdurre il disturbo schizoaffective.

Il disturbo schizoaffective, come si intuisce dal nome, presenta delle caratteristiche ibride tra quelle della schizofrenia e quelle dei disturbi affettivi. Molti autori hanno ritenuto problematico il suo riconoscimento come un disturbo a sé stante, ritenendo più verosimile trattarlo come una variante grave del disturbo bipolare o della depressione maggiore, con caratteristiche psicotiche, una forma di schizofrenia in cui sopravvivono episodi depressivi, o ancora la comorbidità tra due disturbi separati – schizofrenia e un disturbo dell'umore (54,55). In particolare, il disturbo schizoaffective presenta caratteristiche cliniche molto simili alla schizofrenia, ma dal punto di vista del decorso è affine al Disturbo Bipolare ed è proprio con quest'ultimo che ha un indice di comorbidità più elevato; la prognosi, e dunque la gravità della malattia, si colloca in un punto intermedio tra quella degli altri due disturbi considerando il funzionamento lavorativo e l'autonomia (53,56).

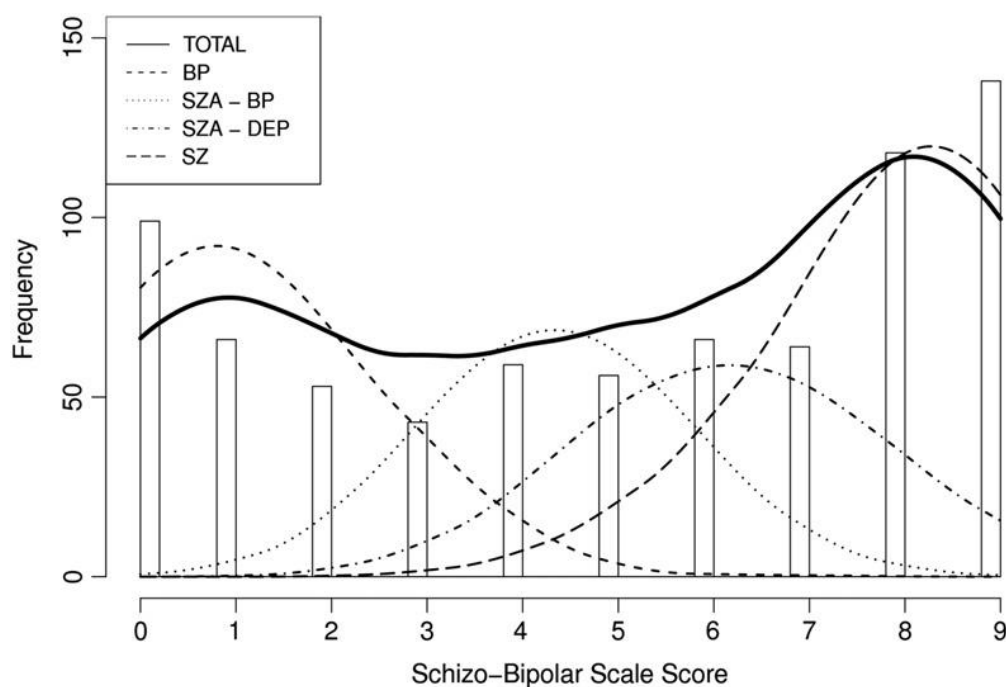
Tra le evidenze a supporto della tesi di uno spettro schizoaffective la presenza di una suscettibilità genetica comune a schizofrenia e disturbo bipolare dev'essere tenuta in considerazione. Il rischio che conferiscono alcuni polimorfismi del tipo SNP è, infatti, di tipo pleiotropico: tali polimorfismi sono fattori di rischio sia per l'uno che per l'altro disturbo; ma non solo: alcuni fattori genetici comuni sono stati evidenziati anche tra DB e depressione maggiore, tra schizofrenia e depressione maggiore, tra ADHD e depressione maggiore e tra schizofrenia e disturbi dello spettro autistico. Anche altre rare varianti di numero di copie (CNV) possiedono questo effetto pleiotropico che coinvolge la schizofrenia e altri disturbi (epilessia generalizzata, disturbi del neurosviluppo, disabilità intellettiva e ADHD) (16).

Uno studio di associazione genome-wide del Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomic Consortium pubblicato nel 2018 (57), che ha analizzato più di 100000 soggetti, ha identificato 114 loci all'interno di tutto il genoma che contribuiscono sia al disturbo bipolare che alla schizofrenia,

confermando e espandendo l'enorme sovrapposizione tra i due già evidenziata in studi precedenti (58). Inoltre, di particolare interesse per questa tesi è la parziale sovrapposizione che è stata riscontrata tra geni coinvolti nei due disturbi e geni coinvolti nell'intelligenza (59). In entrambi gli studi citati si fa notare l'importante grado di sovrapposizione, ma le peculiarità di ciascun disturbo rimangono: alcuni geni presentano infatti associazione solo con uno dei due, e alcuni presentano mutazioni diverse che esitano in fenotipi diversi; per esempio, l'81% degli alleli che conferiscono il rischio per lo sviluppo di schizofrenia correlano con una ridotta capacità cognitiva, mentre il 75% di quelli legati al disturbo bipolare sono associati a migliori performance cognitive (ibidem).

Keshavan et al. (60) hanno sviluppato una “scala schizo-bipolare” sulla base della sintomatologia psicotica e affettiva presente e l'hanno somministrata a 762 pazienti con diverse diagnosi ma sempre all'interno delle cosiddette psicosi e i risultati da loro ottenuti sono coerenti con l'ipotesi di un continuum: i pazienti che presentavano un fenotipo intermedio erano il 45% del totale (Figura 1).

Figura 1 da Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: The Schizo-Bipolar Scale. Schizophrenia Research. 2011;133(1-3)



Un ulteriore elemento che avvalora l'ipotesi dello spettro è l'efficacia di farmaci

antipsicotici nel disturbo bipolare in tutte le sue fasi, anche nel mantenimento (vedi sezioni 1.2.1.5 e 1.2.2.5). Sia per la patogenesi della schizofrenia che per quella del disturbo bipolare è ritenuto di grande importanza il ruolo della dopamina (17,61), neurotrasmettitore che viene bersagliato dalla maggior parte dei farmaci antipsicotici.

1.3 RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

1.3.1 PRINCIPI DI RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

La risonanza magnetica funzionale – abbreviata come fMRI – è un sottogruppo di tecniche di diagnostica per immagini che, a differenza della MRI tradizionale, non studia gli aspetti strutturali dell'organismo ma piuttosto quelli funzionali. Per fare ciò si avvale di particolari tipi di segnali, tra cui il più ampiamente utilizzato è il segnale BOLD (blood oxygenation level dependent), che mostrano la variazione della perfusione tissutale, del volume sanguigno o della concentrazione di ossigeno; queste variazioni si possono generalmente interpretare come attivazione (o inattivazione in caso di variazione in senso negativo) dell'area in cui esse avvengono.

Il segnale BOLD sfrutta le differenze dal punto di vista della suscettibilità magnetica tra l'emoglobina ridotta e quella ossidata: ciò è possibile perché, durante la stimolazione neuronale, il flusso sanguigno cerebrale aumenta, ma lo stesso non vale per il consumo di ossigeno che tende a rimanere pressoché costante. Questo provoca un transitorio e rapido calo della deossiemoglobina e un corrispettivo aumento del segnale rilevato (62). Bisogna far notare che la correlazione tra il segnale e l'effettiva attivazione neuronale non è ovvia, e ciò è particolarmente problematico quando si parla di fMRI a riposo: la correlazione tra l'attività neuronale spontanea e i segnali emodinamici spontanei è bassa, con un coefficiente R tra 0.0 e 0.3 negli studi più scettici e fino a 0.7 in quelli meno conservativi. La stessa correlazione per l'attivazione neuronale evocata ha invece coefficienti molto

più alti (≥ 0.9) (63). Ciò è stato ricondotto a due fattori: oscillazioni spontanee nell'ampiezza vasale e la naturale tendenza, propria sia degli animali che dell'uomo, ad eseguire azioni involontarie spontaneamente, come chiudere e aprire gli occhi o fare piccoli movimenti, tipicamente con i piedi o con la testa (fidgeting). Inoltre, se è vero che in linea generale aumenti del segnale BOLD possono essere interpretati come aumento dell'attività neuronale, in alcuni casi un aumento di quest'ultima non corrisponde ad un aumento del primo o, addirittura, può verificarsi una riduzione del segnale (ciò avviene ad esempio nel caudato e nel putamen) (ibidem).

L'fMRI può essere utilizzata sia durante l'esecuzione di una task (task-based fMRI) o a riposo (resting-state fMRI). Nel primo caso, l'fMRI permette di valutare l'attivazione cerebrale in risposta ad uno specifico compito, nel secondo caso l'fMRI indaga la connettività funzionale cerebrale, intesa come la coerenza nel segnale BOLD.

1.3.2 TASK-BASED fMRI

La tipologia di fMRI che da più tempo è stata utilizzata in ambito di ricerca e clinico è quella legata ad un'attività svolta dal paziente, cosiddetta task-based (tb-fMRI). Queste attività possono essere di diversa natura e di diversa complessità, rendendo talora problematica la loro rilevazione. Evidentemente, infatti, si tratta di un'indagine che non si può eseguire su pazienti in coma; prendendo in considerazione casi meno estremi, la comprensione del compito da eseguire può non essere immediata anche per soggetti senza particolari problematiche neurologiche o per pazienti pediatrici (64).

I diversi compiti che vengono somministrati mirano a coinvolgere molteplici funzioni cerebrali, tra cui la memoria, il linguaggio, l'elaborazione delle emozioni, le funzioni esecutive, l'apprendimento implicito e attività motorie e sensoriali. Sarà poi rilevato durante l'esecuzione dell'attività il segnale fMRI della risposta neurofisiologica cerebrale e analizzato per quanto riguarda la concordanza tra diverse aree, da cui si potrà desumere la loro connessione da un punto di vista funzionale (65).

Tipicamente l'esperimento comprende uno stimolo sensoriale, di solito visivo o uditivo, che dà il segnale al soggetto per iniziare il compito assegnatogli. Per rilevare sia il segnale in attività che il controllo in un'unica scansione, il disegno dell'esperimento prevedrà delle fasi in cui il soggetto sta svolgendo il compito e altre in cui è a riposo secondo diversi protocolli (block-trial e event-related trial sono i principali) (66).

La risonanza funzionale task-based presenta inoltre delle difficoltà tecniche, oltre alle summenzionate problematiche relative ai compiti. Infatti, l'aumento del metabolismo legato all'esecuzione dell'attività è piuttosto piccolo, inferiore al 5%, e la rilevazione è gravata da un rapporto segnale-rumore (SNR) molto basso: fino all'80% del segnale BOLD della tb-fMRI è classificato come rumore e perciò dev'essere scartato (64).

1.3.3 RESTING-STATE f-MRI

Lo studio su larga scala della connettività cerebrale a riposo mediante fMRI è più recente rispetto a quello task-based. Esso si basa sull'osservazione che fluttuazioni spontanee a bassa frequenza (<0.1 Hz) del segnale BOLD in regioni distanti mostrano una correlazione a riposo, e tali fluttuazioni sono attribuibili all'attivazione neurale (67).

Durante l'esecuzione dello scan, il soggetto è invitato a rimanere tranquillo per alcuni minuti, a occhi aperti (che possono o meno fissare un punto preciso) o a occhi chiusi (non indistintamente: viene scelta o l'una o l'altra alternativa nel disegno dello studio), senza eseguire alcun compito. Questo non è comunque esente da variabilità: non è possibile infatti controllare lo stato mentale delle persone che si sottopongono all'esame, né a occhi aperti né a occhi chiusi, il che rende difficilmente standardizzabile la metodica (65).

Le applicazioni cliniche di questa metodica sono tuttora limitate ma in continuo sviluppo. Tra queste, la più ampiamente riconosciuta è inerente la diagnosi della malattia di Alzheimer (68).

1.3.3.1 METODI PER LO STUDIO DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

Negli anni sono stati sviluppati svariati modi per analizzare i dati di resting-state fMRI (68). Il primo metodo utilizzato è quello “seed-based”: si tratta di un tipo di analisi che mette in correlazione una specifica regione di interesse (ROI), ovvero un gruppo di voxel, selezionata a priori con tutti gli altri voxel del cervello. In questo tipo di metodologia la ROI è anche detta “regione seed”. Un approccio molto simile è quello cosiddetto ROI-based, che si limita a studiare la relazione tra diverse regioni di interesse (68–71).

Entrambi i metodi precedenti soffrono della necessità di selezionare a priori i voxel da analizzare; è anche per questo motivo che negli ultimi anni ha acquisito popolarità l’analisi ICA, acronimo di independent component analysis. Si tratta di un algoritmo che scompone il segnale BOLD in componenti spazialmente separate ma temporalmente connesse. Questo consente di analizzare network diffusi e non necessariamente localizzati in modo compatto, né tantomeno presupporre la localizzazione di tali reti neurali perché questa verrà rilevata durante l’analisi stessa; nemmeno questa metodologia è però scevra da bias metodologici, il principale dei quali è dato dalla scelta a priori del numero delle componenti da estrarre (ibidem). L’ICA permette di estrarre i cosiddetti resting-state network, reti cerebrali costituite da diverse aree cerebrali che mostrano variazioni nel tempo del segnale BOLD simili tra loro (vedi capitolo 1.3.4) (68,69) .

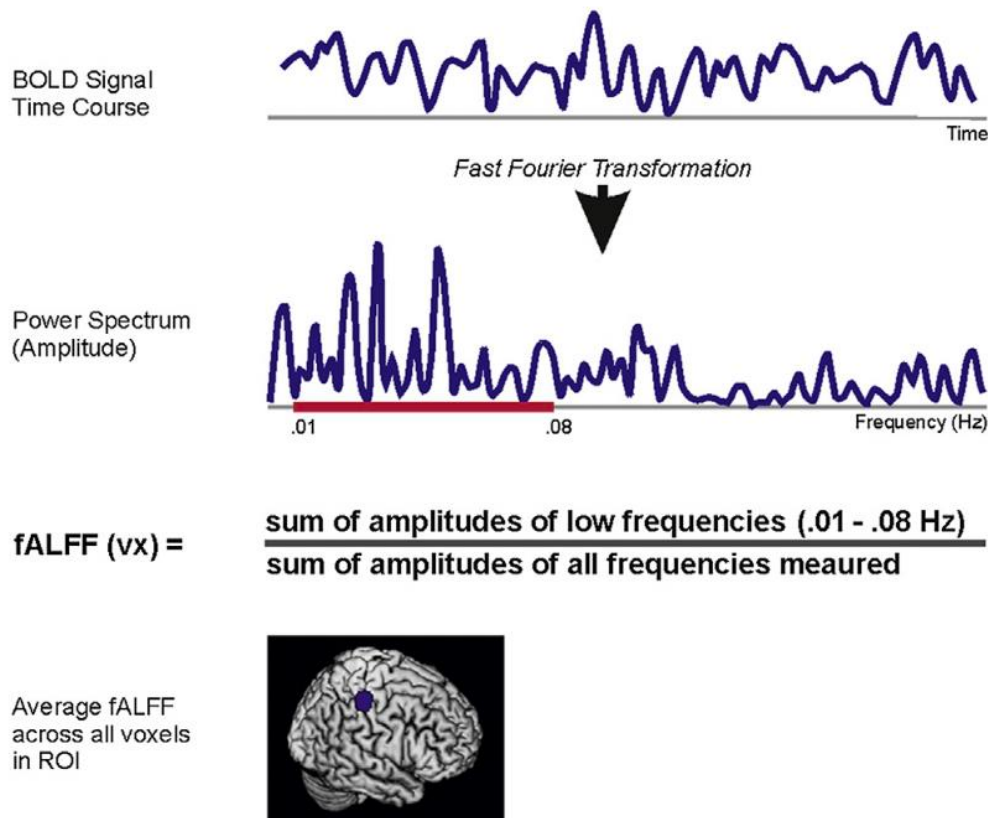
Un’altra tecnica utilizzabile fa riferimento ai grafi (graph theory). Le reti neurali cerebrali possono essere concepite come delle vere e proprie reti, in cui le ROI vengono considerate i nodi e le connessioni funzionali tra ROI gli spigoli. Viene così a formarsi un cosiddetto “small-world network”, la cui caratteristica distintiva è che esistono diverse connessioni a breve raggio tra nodi e alcune a lungo raggio che permettono a ogni nodo di essere interconnesso con quasi ogni altro mediante poche stazioni intermedie. Questo metodo è impiegato ad esempio per misurare la distanza tra i nodi o la connettività globale (68,72).

Contrariamente a quelli analizzati finora, esistono poi dei metodi il cui compito

principale non è valutare la connettività delle regioni cerebrali, ma l'attivazione neurale locale. Si possono suddividere in due gruppi: metodi di analisi della frequenza (ALFF, fALFF) e regional homogeneity (ReHo).

La tecnica ALFF (ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza) e la sua diretta derivata fALFF (ampiezza frazionata delle fluttuazioni a bassa frequenza) sono mirate alla valutazione delle caratteristiche di frequenza delle aree cerebrali. Per fare ciò, calcolano le oscillazioni a bassa frequenza (range 0.01–0.08 Hz) del segnale BOLD della zona di indagine e, nel caso della variante frazionata, la rapportano a quella del totale delle frequenze (0-0.2 Hz), valutando quindi l'impatto relativo delle basse frequenze sul totale (69,70,72) (Figura 2). Nelle analisi ALFF, il valore ottenuto sul singolo voxel viene solitamente rapportato alla media del valore ALFF globale del soggetto (73). Comunemente, al fine di estrarre gli spettri di potenza ALFF, viene operata una trasformata di Fourier dalla serie temporale delle frequenze, dopo che queste sono state sottoposte a un detrending lineare, per poi calcolarne la somma nella banda 0.01-0.08 Hz (74,75). Le frequenze possono essere ulteriormente divise in bande, che sono state ipotizzate riflettere l'attivazione di diverse componenti del sistema nervoso: tra 0.010 e 0.027 Hz si registra l'attività corticale, tra 0.027 e 0.073 Hz l'attivazione dei gangli della base, nel caso della banda 0.073-0.198 Hz si tratta di rumore di fondo, e tra 0.198 e 0.250 Hz viene rilevato il segnale della materia bianca (72). Le analisi ALFF e fALFF forniscono informazioni relative all'attività spontanea cerebrale a riposo e hanno il vantaggio di essere metodi semplici da analizzare e senza assunzioni a priori da fare. Entrambe presentano stabilità nel tempo e attendibilità nel test-retest di lunga durata (6 mesi) (72).

Figura 2 da Haag LM, Heba S, Lenz M, Glaubit B, Höffken O, Kalisch T, et al. Resting BOLD fluctuations in the primary somatosensory cortex correlate with tactile acuity. *Cortex*. 2015;64



Nel metodo ReHo fa fede la coerenza del segnale registrato nel corso del tempo all'interno di un dato cluster, per questo si parla di omogeneità. I cluster identificati a riposo o durante l'esecuzione di una task possono essere dunque analizzati al loro interno per valutare eventuali differenze, in base all'assunzione che voxel contigui sono metabolicamente e temporalmente collegati: questo si fa principalmente valutando il coefficiente di correlazione tau di Kendall (KCC) tra serie temporali, un metodo statistico non parametrico utile per quantificare la correlazione tra due dati (76). Il coefficiente di Kendall è calcolato per ogni voxel del soggetto basandosi sulla serie temporale di ogni voxel, sul numero di punti all'interno di una serie temporale e sul numero di voxel che fanno parte di un cluster (Figura 3). In base a quali voxel vengono considerati contigui, se quelli adiacenti alle sole facce, alle facce e ai margini o alle facce, ai margini e agli angoli, la dimensione del cluster può essere rispettivamente di 7, 19 o 27 voxel (Figura 4). I valori del KCC variano da 0 a 1, con i più elevati che indicano maggiore somiglianza tra il pattern di attivazione del voxel di riferimento e quello dei voxel vicini. A partire dai valori

del KCC possono essere generate mappe voxel-based, che poi vengono standardizzate usando gli Z-score per eseguire l'analisi di gruppo (ibidem).

Figura 3 da Harrison TM, Maass A, Adams JN, Du R, Baker SL, Jagust WJ. Tau deposition is associated with functional isolation of the hippocampus in aging. *Nature Communications*. 2019;10(1).

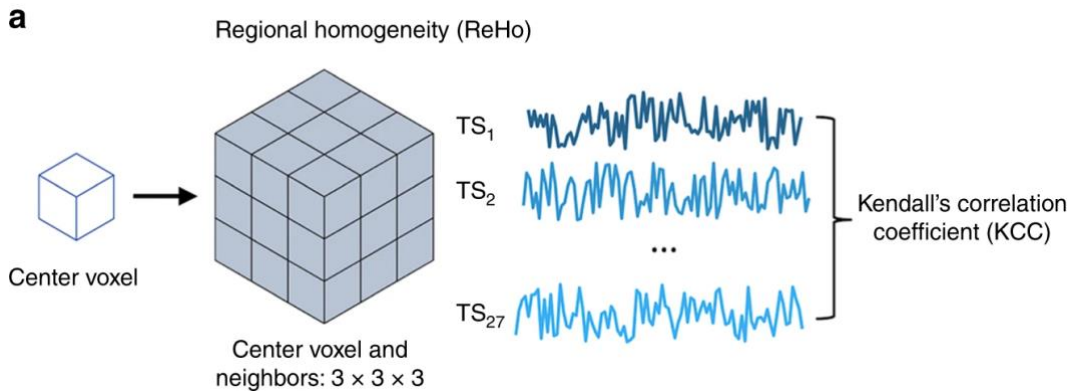
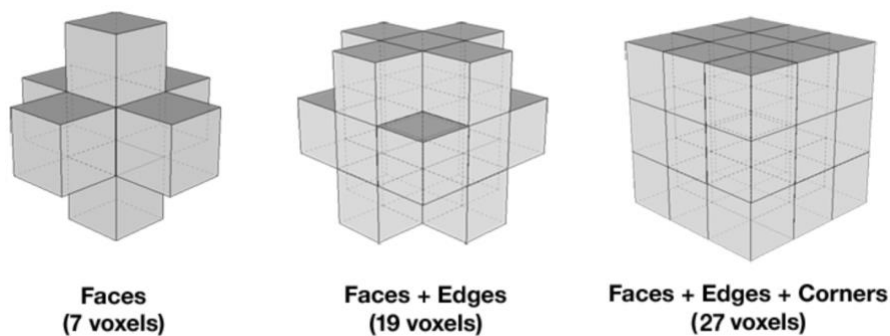


Figura 4 da <https://fcp-indi.github.io/docs/nightly/user/reho>



Un altro metodo proposto è quello che considera la coerenza delle frequenze piuttosto che delle serie temporali (77). Inoltre, questa analisi può essere scaglionata in base alla frequenza del segnale e solitamente si prendono in considerazione le basse frequenze (0.01-0.04 Hz), più sensibili all'attività corticale (72,76). I dati che si ottengono dall'analisi ReHo possono essere intesi come un surrogato dell'elaborazione delle informazioni a livello regionale, e risultare quindi più informativi sulla FC a livello locale (78). Similmente ad ALFF, si tratta di un metodo di analisi con alta riproducibilità nel tempo (6 mesi) e che non necessita di assunzioni a priori sulle regioni di interesse; questo tipo di approccio, nonostante una minore sensibilità a risposte emodinamiche già conosciute e quindi prevedibili, mostra una migliore capacità di rilevarne di impreviste, cosa che i modelli data-

driven fanno con meno efficacia (76).

ALFF e ReHo possono essere analizzati in combinazione: aree che si sovrappongono in termini di questi due tipi di elaborazione sono aree attive alla stessa frequenza e in sincrono con i voxel vicini (72).

1.3.4 CONNETTIVITÀ CEREBRALE STATICA E DINAMICA

I primi vent'anni di ricerca sul mappaggio della funzionalità cerebrale sono stati dedicati alla localizzazione di aree dedicate a specifiche funzioni, ma con l'avanzare delle scoperte risultava sempre più chiaro che quest'approccio fosse manchevole: la maggior parte delle funzioni cognitive non possono essere ricondotte a specifiche zone deputate a tali funzioni, ma risiedono nella connessione tra diverse parti del cervello in un'organizzazione in grande scala. Per questo motivo, hanno acquistato sempre maggior preminenza le tecniche che permettono di studiare la connettività funzionale (FC), tra cui, come abbiamo già avuto modo di vedere, la fMRI (79,80).

Per lungo tempo si è dato per assodato che la correlazione statistica tra le diverse regioni fosse costante durante l'intera esecuzione dell'indagine fMRI a riposo; le misurazioni così ottenute ricadono sotto la definizione di connettività funzionale statica. Da questo tipo di studi si sono ricavate indicazioni sull'esistenza dei resting-state network, che costituiscono realtà coerenti con i dati derivanti da risonanza magnetica funzionale task-based (81).

A partire poi dagli anni Dieci di questo secolo si è fatta strada un'altra modalità di studio della connettività funzionale, questa volta chiamata "dinamica": i ricercatori hanno osservato che l'assunzione di partenza, ovvero che la correlazione tra diverse regioni fosse costante nel tempo, non era del tutto vera e ciò aveva dei risvolti da un punto di vista fisiologico e anche patologico, come si vedrà nelle prossime sezioni, dato che non permetteva di cogliere appieno la complessità dell'interrelazione tra diverse aree cerebrali. Durante lo stato di riposo, gli individui sono impegnati in attività mentali che differiscono nel tempo e tra diversi soggetti,

il che si traduce in variabilità della FC; tale variabilità è scatenata anche da piccole modifiche del carico cognitivo, come tenere gli occhi aperti senza un'indicazione, aperti che fissano un punto preciso o chiusi. Appare allora facile comprendere come una persona a cui venga detto, ad esempio, di rimanere a occhi chiusi senza fare nulla di preciso potrà cominciare a pensare a qualsiasi cosa: a ciò che dovrà fare poi nell'arco della giornata, alla sua canzone preferita, a un ricordo piacevole di infanzia o molto altro, e passare da un pensiero a un altro nell'arco dei parecchi minuti necessari per la risonanza magnetica, il che attiverà diverse aree cerebrali con diverse intensità in diversi momenti, rendendo un'analisi dei cambiamenti di connettività funzionale nel tempo un approfondimento di particolare rilevanza (82).

Il metodo più semplice e più usato per studiare la connettività funzionale dinamica (dFNC) è lo sliding window approach (81,83): esso consiste nel suddividere i dati ottenuti lungo la durata dell'esame in delle finestre temporali di una data lunghezza, per poi confrontare i valori di connettività funzionale calcolati all'interno di tale finestra con quelli di una finestra temporale successiva (prendendo una finestra w i cui estremi temporali siano 0 e W , la seguente non può iniziare da un tempo successivo a W) e osservarne il grado di sovrapposizione. In modo più tecnico, partendo da una suddivisione – parcellizzazione – predefinita del cervello in aree, viene calcolata una serie di matrici di correlazione appaiando le serie temporali di tali aree; per valutare poi la ricorrenza, nel tempo e tra diversi soggetti, di pattern di FC è spesso utilizzato l'algoritmo k-means sulle matrici di covarianza, il quale permette di raggruppare degli oggetti in un numero k di gruppi in base alle loro caratteristiche (81,82,84) (Figure 5 e 6). Nel complesso, quantificare i cambiamenti nel tempo della connettività funzionale può essere utile non solo per comprendere la flessibilità nella coordinazione tra diversi resting-state network, ma anche per migliorare la conoscenza dei tratti psicopatologici nei pazienti psichiatrici (85–87).

Figura 5 da Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T, Calhoun VD. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*. 2014;24(3)

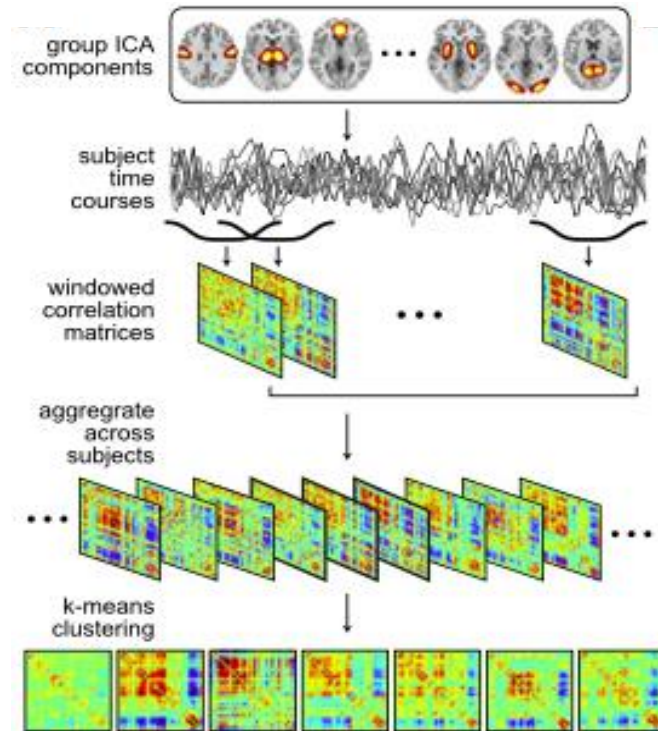
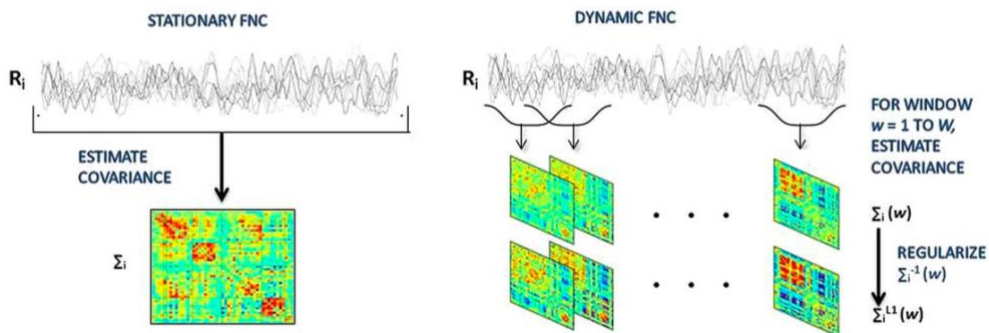


Figura 6 da Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T, Calhoun VD. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*. 2014;24(3)

A IDENTIFICATION OF INTRINSIC CONNECTIVITY NETWORKS (ICNs)



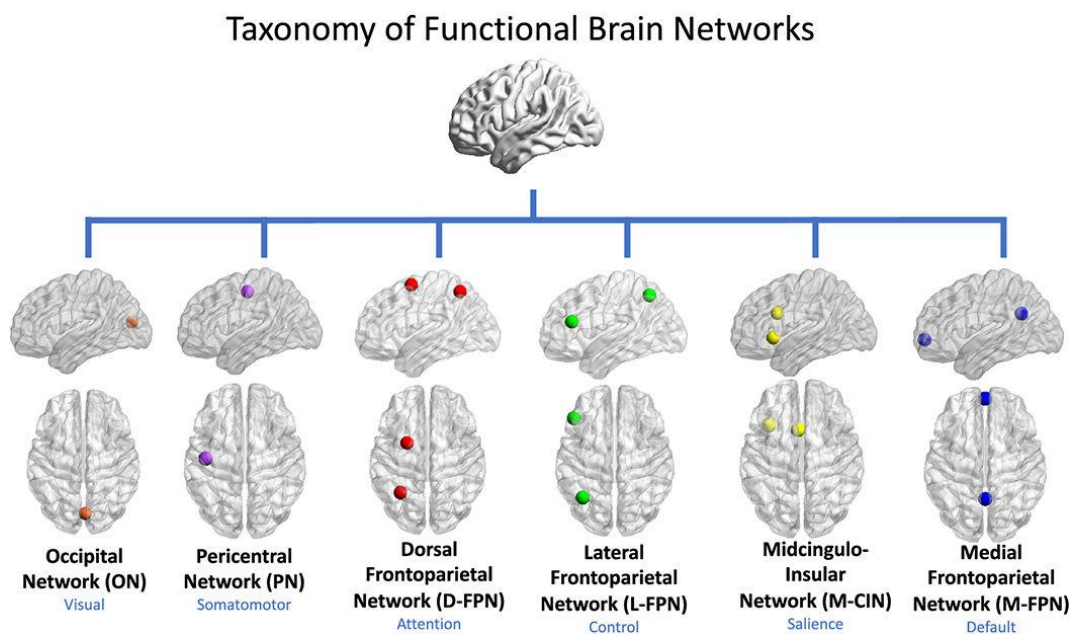
B ASSESSMENT OF FUNCTIONAL NETWORK CONNECTIVITY (FNC) BETWEEN ICNs



La FC si modifica col tempo in diverse situazioni: a seguito di apprendimento nell'esecuzione di attività, a seguito di anestesia o sedazione, o ancora tra la veglia e il sonno (81,82). Inoltre, essa è diversificata non solo all'interno dello stesso individuo ma anche tra individui, e tra i parametri a essa correlati vi sono il QI e la personalità (88–90).

In base agli studi di connettività funzionale, sia statica che dinamica, si sono potuti identificare diversi network. In relazione alla granularità con cui vengono valutati, si possono stilare molti elenchi diversi dei sistemi cerebrali: purtroppo non si è ancora giunti a un consenso sul tema. Ne fornirò ora una breve panoramica, basandomi sulla suddivisione che è stata proposta nel 2019 da Uddin, Yeo e Spreng (91) (Figura 7).

Figura 7 da Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. *Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks*. Vol. 32, *Brain Topography*. 2019



1.3.4.1 DEFAULT MODE NETWORK

Il “default-mode network” (DMN) è una rete funzionalmente connessa i cui nodi principali risiedono nella corteccia cingolata posteriore (PCC), nella corteccia parietale laterale e nella corteccia prefrontale mediale, sia dorsale (dmPFC) che ventrale (vmPFC). La peculiarità di questo network, la cui esistenza è stata ipotizzata per la prima volta nel 1997 (92) e confermata nel 2001 (93), è di essere inversamente correlato all’esecuzione di molte delle attività più comunemente indagate – da qui l’altro nome con cui è conosciuto, vale a dire task-negative network; di contro, risulta attivato in fase di riposo (64,79,94). Per contrasto, gli altri sistemi sono complessivamente conosciuti anche come task-positive network (TPNs).

Il suo ruolo è molteplice: è rilevante nell’attività cognitiva spontanea (il sogno a

occhi aperti, il mind-wandering), nella cognizione di sé, sia da un punto di vista del giudizio di sé sia da quello della memoria autobiografica, nei comportamenti sociali, nella spinta motivazionale, nella regolazione ed elaborazione affettiva e nell'attenzione. Per quanto riguarda la memoria, esso è importante anche nel richiamo di fatti imparati in precedenza, in relazione con l'attività ippocampale. Il ruolo nell'attenzione è sfaccettato, dal momento che entra in gioco anche nella regolazione della sua interazione con gli stati emozionali; inoltre, c'è evidenza di una sorta di equilibrio tra il DMN e il network dorsale dell'attenzione (DAN), in cui all'attivarsi del secondo la funzionalità del primo viene rimodulata (94).

Il sistema limbico e il sistema semantico o del linguaggio sono considerati parte del DMN nel lavoro di Uddin, Yeo e Spreng (91), ma è utile considerarli più nel dettaglio. Il primo è formato dall'ipotalamo, che ricopre una funzione centrale in questo contesto, e da altre strutture sottocorticali (i nuclei del setto, l'area paraolfattoria, i nuclei anteriori del talamo, parte dei nuclei della base, l'ippocampo e l'amigdala); il ruolo del sistema limbico, uno dei più filogeneticamente antichi del sistema nervoso centrale da un punto di vista della conservazione strutturale (95), è profondamente legato al comportamento emotivo e alle funzioni vegetative del sistema nervoso (96), per cui è spesso oggetto di disfunzioni nelle malattie psichiatriche come la depressione maggiore. Il sistema semantico comprende la corteccia temporale (nelle circonvoluzioni superiore e media, comprendenti l'area di Wernicke) e la corteccia frontale inferiore (comprendente l'area di Broca) collegate da due vie, ventrale e dorsale; questo sistema si occupa di tutto ciò che ha a che fare con il linguaggio, dalla sua comprensione alla sua produzione, passando per l'elaborazione semantica (97).

1.3.4.2 SISTEMA VISIVO

Formato dal lobo occipitale, suddivisibile in corteccia striata (area 17 di Brodmann) e extrastriata (aree 18 e 19), e dal corpo genicolato laterale talamico, il sistema visivo è, come intuibile, la sede dei processi coinvolti nell'elaborazione corticale della visione. Può essere suddiviso in due sottosistemi, uno laterale coinvolto nell'elaborazione dello stimolo visivo, e uno mediale associato con la corteccia

visiva primaria (91).

1.3.4.3 SISTEMA SENSOMOTORIO

Il sistema sensomotorio risiede nella corteccia parietale nei giri precentrale (area 4) e postcentrale (area 3-1-2) e si occupa dei processi motori e sensitivi. A questi nodi principali sono spesso aggiunte la corteccia uditiva e l'area motoria supplementare (91).

1.3.4.4 SISTEMA DELL'ATTENZIONE

Definito anche network fronto-parietale dagli stessi ricercatori che gli hanno dato il nome (98) – nonostante questo possa causare confusione con il sistema del controllo, come si vedrà tra poco – esso è formato da due sottosistemi: uno, dorsale, comprendente il lobulo parietale superiore, il solco intraparietale e i campi visivi frontali, e il secondo ventrale, di cui fanno parte il giro temporale superiore, il giro parietale inferiore e la corteccia frontale ventrale (ibidem). Questa distinzione non sarebbe così evidente secondo studi più recenti che lo ritengono invece un network non suddivisibile in sottosistemi (91); la sua porzione ventrale, inoltre, è stata assegnata spesso ad altri network.

Il sistema dell'attenzione ha un ruolo preponderante nell'attenzione visuospaziale, esso infatti applica una selezione top-down (ovvero cognitiva e non basata sugli stimoli esterni) degli stimoli e delle risposte ad essi (ibidem).

Ci si riferisce ad esso anche con il nome di network o sistema dorsale dell'attenzione (DAN o DAS).

1.3.4.5 SISTEMA DEL CONTROLLO COGNITIVO

Il sistema del controllo è situato nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), nella circonvoluzione frontale media, nel lobulo parietale anteriore inferiore e nella

corteccia mediocingolata, Anche altre aree sono possibilmente coinvolte in questo circuito ma sono meno ampiamente caratterizzate.

Assume questo nome in funzione del suo ruolo nel controllo esecutivo, orientato al conseguimento di un obiettivo, del flusso di informazioni nel cervello. Più nello specifico è impegnato nelle funzioni esecutive, nella memoria di lavoro, nell'inibizione e nel passaggio da un'attività a un'altra (task switching).

Ci si riferisce ad esso anche con i nomi di sistema esecutivo centrale (CEN), sistema frontoparietale di controllo (FPN) e altri (91).

1.3.4.6 SISTEMA DELLA SALIENZA

Le regioni che ne costituiscono il fulcro sono il lobo anteriore dell'insula e la corteccia cingolata anteriore; ne fanno parte anche aree meno caratterizzate come l'amigdala, la substantia nigra e il talamo (80).

Il ruolo di questo sistema è riconoscere quali sono le informazioni rilevanti (o salienti, da cui il nome inglese di “salience network”, SN o SAL). Per eseguire questo compito, il SN deve rilevare quali sono gli stimoli importanti per i fini omeostatici del soggetto; tali stimoli possono provenire sia dall'ambiente esterno che da quello interno, ad esempio attraverso i ricordi (91). L'insula anteriore svolge inoltre un ruolo nel passaggio tra il DMN e il CEN (99).

Nella tassonomia proposta da Uddin, Yeo e Spreng questo network comprende anche il sistema ventrale dell'attenzione, solitamente concepito come parte del più ampio sistema dell'attenzione assieme alla sua controparte dorsale; questa proposta è relativa all'osservazione che il sistema ventrale dell'attenzione sembra essere coinvolto nell'individuazione della rilevanza degli stimoli esterni, mentre il ruolo della corteccia cingolata anteriore e dell'insula anteriore dovrebbe comprendere in parte gli stimoli esterni, ma soprattutto quelli interni (91).

1.3.5 ALTERAZIONI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE NELLA SCHIZOFRENIA

Nei pazienti schizofrenici le scoperte mostrano un'alterazione della connettività funzionale nel DMN in termini di ridotta soppressione della sua attività durante task, ad esempio in quelli per la valutazione della memoria di lavoro e il linguaggio (100). Queste alterazioni riguardano sia un'iperconnettività che un'iperattivazione, e potrebbero contribuire a una spiegazione della psicopatologia del disturbo, sia per i sintomi positivi che per quelli cognitivi. La connettività dinamica risulta più rigida rispetto ai controlli sani: le modifiche nell'attivazione neurale infatti sono più lente nel gruppo dei malati, con un tempo di sosta maggiore, il che suggerisce una maggior difficoltà nel reclutare le aree cerebrali necessarie ad eseguire i compiti della vita quotidiana (81,100). Questo tipo di iperconnettività è presente inoltre nei familiari sani di pazienti affetti e in soggetti ad alto rischio per l'insorgenza di schizofrenia (100).

In una review del 2017 (65), Mwansisya et al. hanno rilevato la presenza di alterazioni funzionali nella corteccia prefrontale dorsolaterale (parte del CEN), nella corteccia orbitofrontale (vmPFC, parte del DMN) e nella circonvoluzione temporale superiore sinistra (parte del DAN) che erano visualizzabili sia a riposo che in attività.

Quanto detto finora è in parte concorde con le prime evidenze sul tema, le quali parlavano di "ipofrontalità", ma sono state raccolte prove anche a favore di un'"iperfrontalità". Questo ha alcune possibili spiegazioni: come esposto nelle precedenti sezioni, la corteccia prefrontale non presenta un'unitarietà di funzioni, bensì la porzione mediale fa parte del DMN mentre quella laterale è inclusa nel sistema frontoparietale di controllo; in aggiunta sono da considerare le limitazioni della tecnica utilizzata, in quanto la modalità di sottrazione di immagini della fMRI non permette di distinguere un aumento dell'attivazione da una riduzione della deattivazione. Come evidenziato poc'anzi, quest'ultima è una possibile alterazione a carico del DMN, che risulta appunto più rigido nei suoi cambiamenti funzionali (17,81,100).

In riferimento ad altri sistemi coinvolti, alterazioni sono state ritrovate anche nel

suddetto CEN e nel salience network. Una metanalisi del 2019 rilevava alterazioni della connettività specifiche della schizofrenia nell'insula, nella corteccia postcentrale, nello striato e nel talamo, zone in cui parallelamente si ritrovava una riduzione del volume di materia grigia (101). Iperconnettività è stata poi rinvenuta tra sistemi sensitivi (visivo, sensomotorio e uditivo) e il talamo, mentre ipoconnettività tra i vari sistemi sensitivi (82).

Alterazioni di ALFF e fALFF sono state rinvenute in molte aree. In particolare, una sua riduzione è chiaramente presente nel precuneo, nel lobo occipitale, in quello parietale posteriore, nella corteccia cingolata (soprattutto posteriore), e a livello del sistema sensomotorio; riduzioni di ALFF nel giro temporale superiore, nella lingula e nel cervelletto sono meno ampiamente rilevate. Di contro, aumenti di ALFF e fALFF sono riscontrabili nell'ippocampo, nel putamen – e in generale nello striato –, nel lobo frontale (anche se per la mPFC sono state evidenziate anche alterazioni in senso opposto), e con meno consistenza anche nell'amigdala e nel paraippocampo. Sono spesso incongruenti, invece, i risultati che riguardano il talamo, il giro fusiforme, il lobo temporale e l'insula. In generale, sembra che la riduzione del segnale sia nella zona posteriore dell'encefalo, mentre un suo aumento avvenga nella porzione anteriore (74,75,102–105).

Studi di omogeneità regionale hanno individuato aumenti significativi di ReHo nelle regioni prefrontale mediale (DMN), temporale superiore e parietale inferiore (DAN), in pazienti con schizofrenia ad esordio giovanile e non sottoposti a trattamento farmacologico (106). Altri studi hanno mostrato, con una discreta concordanza, alterazioni nella corteccia frontale, temporale, cingolata, nel cervelletto, nel precuneo, nella circonvoluzione precentrale, in quella occipitale media e nell'insula (77,107–109): particolare consistenza hanno i rilievi di aumentata omogeneità regionale nella circonvoluzione frontale superiore, presenti sia in caso di esordio precoce che in caso di esordio tardivo, e associati alla gravità dei sintomi positivi (77).

In ultima istanza, si possono riassumere queste evidenze come una generalizzata disconnettività tra i, e internamente ai, diversi network cerebrali, con alterata connettività anche tra regioni corticali e subcorticali.

Negli anni, le evidenze su alterazioni cerebrali nei pazienti schizofrenici non si sono concentrate solo sull'ambito funzionale, ma anche, e più precocemente, su quello strutturale. Sono riconosciute infatti riduzioni del volume cerebrale totale, della materia grigia e bianca frontale, della materia grigia globale, della materia bianca temporale e parietale e, infine, differenze nel volume dei ventricoli laterali (110).

1.3.6 ALTERAZIONI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE NEL DISTURBO BIPOLARE

Valutando i risultati ottenuti da metanalisi e review, si può notare un profilo generale di disconnettività, in particolare a carico di tre sistemi: il default-mode network, il sistema della salienza e il sistema frontoparietale di controllo. Oltre all'interazione tra questi, le alterazioni possono essere individuate anche all'interno degli stessi network. Le evidenze, comunque, non vanno tutte nella stessa direzione, con alcuni casi di simultanea iperconnettività e ipoconnettività anche all'interno dello stesso sistema (soprattutto del DMN e del CEN). I dati a favore di un'alterata connettività tra regioni corticali e subcorticali sono robusti: sono coinvolte in queste anomalie le corteccie in maniera generalizzata, l'amigdala, l'ippocampo, l'insula, il talamo, lo striato e il precuneo (111–113).

Contrariamente a ciò che succede nei soggetti sani, pazienti affetti da disturbo bipolare in fase maniacale mostrano una concordanza tra l'attivazione del DMN e quella del CEN, in particolare a livello della corteccia prefrontale, e tra il DMN e il SN (100,112). È stata poi riscontrata iperconnettività tra lo stesso default-mode network e la dlPFC e tra il DMN e l'insula (100). Alcuni studi evidenziano poi un ruolo preponderante dell'emisfero sinistro nelle alterazioni del DMN (113).

Una metanalisi condotta su pazienti in fase di eutimia ha riscontrato risultati parzialmente contrastanti (114): studi basati su ICA non rilevavano differenze tra i pazienti e i controlli sani, tranne per soggetti con storia di sintomi psicotici nei quali il DMN risultava ipoconnesso, invece studi seed-based, sebbene meno consistenti per il diverso tipo di ROI analizzate, hanno riscontrato alterazioni della connettività dell'amigdala, della corteccia prefrontale sia dorsolaterale (CEN) che mediale (DMN) e del giro del cingolo.

Nel CEN i dati sono contrastanti riguardo il tipo di alterazione della connettività, ma in particolare i giri frontali superiore e medio sono ipoconnessi, quello inferiore iperconnesso (111). Altri network in cui sono state rilevate alterazioni della connettività funzionale sono quello visivo e quello sensomotorio (111,112).

Gli studi ALFF sul disturbo bipolare hanno riportato con buona robustezza suoi aumenti nello striato, nella corteccia prefrontale e in generale nel polo frontale, nell'insula e nell'ippocampo; meno caratterizzati sono invece gli aumenti nell'amigdala e nella corteccia occipitale. Dall'altra parte, una riduzione di ALFF consistente tra i vari studi è presente solo nel precuneo e nel lobo parietale superiore, con altri reperti (fessura calcarina, lingua, area sensitiva primaria) meno ampiamente riconosciuti. Dati contrastanti, inoltre, derivano dall'analisi ALFF eseguita sulla corteccia occipitale, temporale e cingolata, e in parte dalla porzione posteriore del cervelletto (quest'ultima sembra più frequentemente presentare un'ampiezza ridotta) (75,112–116).

I reperti di omogeneità regionale sono largamente contraddittori tra i diversi studi: questo può essere in parte dovuto alla complessità fenotipica del disturbo bipolare, all'utilizzo o meno di farmaci e al tipo di campione statistico (in che fase del ciclo si trovano i pazienti, l'età dei soggetti, se l'esordio è stato precoce e così via). Le aree cerebrali per cui i risultati vanno sia in direzione di un aumento che in direzione di una riduzione di ReHo sono la corteccia cingolata e occipitale, il lobo frontale, l'area motoria sia primaria che supplementare, la circonvoluzione temporale superiore, l'insula, il precuneo (nonostante sembri più robusto il dato che ne riporta una riduzione di ReHo) e il cervelletto. Un aumento di ReHo nell'ippocampo è consistente tra i diversi studi, mentre sono meno caratterizzati quelli nel caudato, nel tronco e nel lobulo parietale inferiore; riduzioni di omogeneità sembrano invece esserci nella circonvoluzione parietale superiore e nel putamen (112,113,117–119).

In ultima analisi, le alterazioni della connettività funzionale nel DB sembrano sostenere il modello di un triplo network (110) in cui il DMN, il sistema del controllo e il sistema della salienza sono reciprocamente interdipendenti e contemporaneamente danneggiati dalla malattia.

Nel corso dei diversi studi, sono state individuate anche alterazioni strutturali con riduzione del volume di materia grigia, in corrispondenza di sedi in cui anche la connettività funzionale risultava alterata: la corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale mediale, le circonvoluzioni temporali superiore e media, i giri frontali superiore e inferiore, il caudato, l'insula e il talamo (111).

1.3.7 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE NELLA SCHIZOFRENIA E NEL DISTURBO BIPOLARE

Come evidenziato da un articolo di Argyelan et al. del 2014 (120), considerando la connettività funzionale, le alterazioni rispetto ai soggetti sani sono marcate. Nella fattispecie, sia i soggetti affetti da schizofrenia che quelli affetti da disturbo bipolare presentano una ridotta connettività globale, con i secondi che sono a uno stadio intermedio tra i controlli sani e i pazienti schizofrenici per quanto concerne la consistenza di questa riduzione. Questo in parte conferma i risultati di uno studio dell'anno prima di Mamah et al. (121), in cui si evidenziava come la disconnettività tra network, in particolare quella che coinvolge il cervelletto e il network cingolo-opercolare (parte del SAL), fosse crescente tra i soggetti sani, bipolari e poi schizofrenici. Parimenti, Skåtun et al. nel 2016 (122) rilevavano questo apparente continuum tra le condizioni analizzando la FC dei lobi frontali e parietali (DMN), le aree somatosensoriali e del sistema limbico.

Nonostante le molte affinità e una plausibile continuità tra i due disturbi, sono evidenziabili anche alterazioni peculiari: lo stesso studio di Skåtun et al. fa notare come le alterazioni nel sistema sensitivo siano differenti tra schizofrenia e disturbo bipolare (ibidem); uno studio che ha confrontato la connettività dell'amigdala nelle due condizioni ha riscontrato una disconnettività più pronunciata dorsalmente nella schizofrenia e ventralmente nel disturbo bipolare (123).

In conclusione, i dati di connettività funzionale sembrano supportare una continuità tra disturbo bipolare e schizofrenia; non si possono tralasciare però alcune caratteristiche peculiari che differenziano i due disturbi.

1.4 ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE NELLA SCHIZOFRENIA E NEL DISTURBO BIPOLARE

1.4.1 I DOMINI COGNITIVI

Quando si valutano le alterazioni cognitive nella pratica non ci si limita a una considerazione globale e generica della cognitività ma si fa riferimento a sue particolari caratteristiche, che permettono di suddividerla in sottoinsiemi; questi sottoinsiemi sono chiamati domini cognitivi. Tali domini sono concettualizzabili anche tramite un sistema gerarchico, in cui le fondamenta, su cui poggiano le capacità cognitive più complesse come la funzione esecutiva, sono costituite da processi più semplici, quali la sensazione e la percezione. Alcuni di essi sono ampiamente riconosciuti, per altri la classificazione può variare. Io riporterò qui la classificazione fatta da P.D. Harvey nel 2019 analizzando lo stato dell'arte (124), con alcune note a margine.

I domini cognitivi sono 8: sensazione, percezione, abilità motorie, attenzione, memoria, funzioni esecutive, velocità di elaborazione, linguaggio.

La sensazione fa riferimento alla capacità di rilevare stimoli che colpiscono i 5 sensi, la percezione invece prevede anche un'elaborazione centrale di tali dati sensitivi (e.g., capacità di riconoscere un oggetto che si è già visto in precedenza).

Le abilità motorie sono tra quelle classicamente testate in corso di una visita neurologica, quali la forza, la destrezza, la reattività, l'equilibrio e altre. Alcuni autori fanno ricadere tra queste anche la capacità di copiare o disegnare oggetti comuni (e.g., un orologio).

L'attenzione si può ulteriormente suddividere in attenzione selettiva e attenzione sostenuta (di cui fa parte la concentrazione). La prima può essere valutata ad esempio mediante il test di Stroop, la seconda con il continuous performance task (CPT).

La memoria è un dominio cognitivo suddivisibile in molti sottogruppi a causa della sua intrinseca complessità. La memoria di lavoro fa riferimento alla capacità di

mantenere in una modalità cosciente l'informazione appena appresa per poterla usare e manipolare (e.g., memorizzare una serie di cifre e poi ripeterle in senso opposto, oppure in ordine di grandezza). La memoria episodica (o dichiarativa o esplicita) permette all'individuo di codificare, depositare e poi recuperare dalla memoria a lungo termine informazioni circa attività della vita quotidiana, sia verbali che non verbali e che possono derivare da tutti i sensi (e.g., il ricordo di cosa si è mangiato la sera precedente). La memoria semantica, spesso chiamata memoria a lungo termine, è la capacità di immagazzinare informazioni verbali elaborate dalla memoria dichiarativa. La memoria procedurale riguarda le azioni e le abilità; l'esempio tipico è la capacità di andare in bicicletta, ma anche di scrivere, leggere e così via. La memoria prospettica, infine, è l'abilità di ricordare delle azioni da eseguire in futuro (e.g., ricordarsi di prendere la medicina a una certa ora del giorno, o ricordarsi di scolare la pasta quando suona il contaminuti).

Le funzioni esecutive sono anche chiamate capacità di ragionamento o problem solving; questo dominio deve per forza mettere insieme le capacità che derivano dagli altri, gerarchicamente sottostanti, per risultare efficace. Al pari della memoria procedurale, sembra essere scarsamente intaccato dall'invecchiamento.

La velocità di elaborazione è legata alla performance in attività cognitive tendenzialmente semplici ma che richiedono rapidità nella loro esecuzione e per cui i soggetti sono esplicitamente istruiti a eseguire il compito il più velocemente possibile. Una caratteristica interessante è che la velocità di esecuzione è il più forte singolo predittore della performance cognitiva globale.

In ultimo, le capacità linguistiche riguardano la comprensione e la produzione di linguaggio; anche questo dominio si basa su altri, come la memoria semantica, la capacità di identificare oggetti e di rispondere a input.

Nel DSM-5, i domini sono invece 6. L'American Psychiatric Association ha optato per unire sotto l'etichetta di dominio percettivo-motorio quelli che qui sono suddivisi in sensazione, percezione e abilità motorie, così come la velocità di elaborazione la fa ricadere all'interno dell'attenzione. In più, il DSM riconosce un altro dominio cognitivo per la cognizione sociale: esso comprende il riconoscimento delle emozioni e la teoria della mente (ToM), ovvero la capacità di

riconoscere lo stato mentale altrui (3).

1.4.2 ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE NELLA SCHIZOFRENIA

Un depauperamento delle capacità cognitive è presente già da prima dell'esordio di malattia. Esso si può notare, seppur in misura minore, anche in familiari di persone affette e in soggetti a rischio di sviluppare una psicosi. Le alterazioni neurocognitive colpiscono virtualmente tutti i soggetti affetti e lo fanno indipendentemente dal carico sintomatologico, sebbene le alterazioni siano più gravi nei soggetti di sesso maschile e in quelli con esordio precoce; inoltre, questi deficit sono solitamente stabili lungo la durata della malattia, con un peggioramento significativo che si verifica nel periodo precedente all'esordio dei sintomi (17,125–127).

Questa porzione della psicopatologia della schizofrenia è uno dei maggiori fattori prognostici per la disabilità e l'outcome dei pazienti, che sono svantaggiati da un punto di vista dei livelli di occupazione (soggetti che svilupperanno schizofrenia presentano un QI di 7-8 punti inferiore alla media, che equivale a mezza deviazione standard (17)), di indipendenza, di ricadute cliniche e di qualità della vita (125).

Le alterazioni cognitive della schizofrenia sono generalizzate, interessando la totalità dei domini. I più coinvolti, con discordanze tra i diversi studi e anche tra le diverse metanalisi, sembrano essere la memoria, in particolare quella di lavoro, quella dichiarativa e quella semantica, l'attenzione, le funzioni esecutive, la velocità di elaborazione e la cognizione sociale (17,125).

1.4.3 ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE NEL DISTURBO BIPOLARE

Una proporzione variabile tra il 40% e il 60% di pazienti affetti da disturbo bipolare mostrano alterazioni neurocognitive, e sono più colpiti i soggetti che hanno manifestato sintomi psicotici o sono DB-I (44); queste alterazioni si manifestano dall'inizio del decorso, ma anche in fasi premorbose. Com'è possibile aspettarsi

data l'alta ereditabilità della malattia, deficit cognitivi di grado lieve sono presenti anche in familiari e figli non affetti. Da notare, questi deficit non sono presenti solo nella fase acuta della malattia ma permangono in periodi di eutimia (128,129).

Come nella schizofrenia, anche in questo caso parte del disagio sociale dei pazienti colpiti da disturbo bipolare può essere spiegato dalle alterazioni neurocognitive (38).

I domini cognitivi colpiti sono i più svariati, ma in particolare si registrano deficit di attenzione, memoria (di lavoro, semantica, dichiarativa), funzioni esecutive, cognizione sociale (soprattutto teoria della mente) e velocità di elaborazione (128,129).

1.4.4 ALTERAZIONI NEUROCOGNITIVE NEI DUE DISTURBI

Non sembrano esserci evidenze sufficienti a supporto di una differenza nel tipo di deficit cognitivi che possano distinguere la schizofrenia dal disturbo bipolare. Ciò che emerge dai dati è una diversa proporzione di pazienti colpita da queste alterazioni, con la schizofrenia che ne presenta una percentuale maggiore, così come la distribuzione in base alla gravità delle suddette alterazioni (anche qui il DB risulta meno severo rispetto alla SCZ) (127). Alcuni studi sembrano comunque rilevare che due domini colpiti dalla schizofrenia, cioè le funzioni esecutive e la cognizione sociale, non siano invece intaccati dal disturbo bipolare (130), dove invece altri studi riportano alterazioni anche di questi (127,129).

Una tipologia di test che evidenzia difetti cognitivi in entrambi i disturbi è quello definito “verbal learning and memory”. Le possibili modalità di valutazione sono molte, ma ciò che viene effettivamente valutato è un insieme ampio dei diversi domini: sensazione, memoria di lavoro, memoria semantica e attenzione (125,127,129).

2. SCOPO DELLO STUDIO

In questo studio di risonanza magnetica funzionale a riposo abbiamo analizzato l'attività e la connettività funzionale statica regionale, la connettività funzionale dinamica (DFNC) e la correlazione tra connettività funzionale (FC) statica e dinamica e le performance cognitive di soggetti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare, confrontandoli anche con controlli sani. Due erano gli obiettivi principali: 1) ampliare la conoscenza sulle alterazioni di FC nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, con le loro analogie e le loro peculiarità neurobiologiche; 2) valutare l'associazione tra caratteristiche di FC e domini cognitivi.

La nostra ipotesi era di trovare alterazioni della connettività funzionale in corrispondenza delle aree coinvolte nella fisiopatologia dei disturbi, cioè le aree prefrontali, striatali e limbiche, sia dal punto di vista statico che da quello dinamico. Inoltre, ci aspettavamo di osservare un'associazione tra FC alterata e performance cognitive.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PARTECIPANTI

I pazienti con schizofrenia (SCZ), disturbo bipolare (BD) e controlli sani (HC) sono stati selezionati dal UCLA Consortium for Neuropsychiatric Phenomics dataset (<https://openneuro.org/datasets/ds000030/versions/00016>). Questo dataset comprende i dati di 272 partecipanti (155 uomini e 117 donne) di età compresa tra 21 e 50 anni, o bianchi non di origine latino-americana né ispanica, oppure latinoamericani o ispanici, con una scolarità minima di 8 anni di istruzione, reclutati tramite attività pubblicitaria nella comunità dell'area di Los Angeles o tramite cliniche locali o portali online; assieme all'esecuzione dell'esame MRI, i soggetti sono stati sottoposti a un'ampia batteria di test neuropsicologici. I soggetti non dovevano avere comorbidità significative, né risultare positivi all'analisi delle urine per droghe e farmaci d'abuso (cocaina, metanfetamine, morfina, THC, benzodiazepine); inoltre, dovevano presentare un'acuità visiva di almeno 20/60 e un adeguato livello di collaborazione per gli esami. Altri criteri di esclusione applicati sono stati una storia di trauma cranico severo con perdita di coscienza, gravidanza in corso o altre controindicazioni all'esecuzione di MRI e mancino.

Nel gruppo dei controlli sani, i soggetti sono stati esclusi se avevano una storia di disturbi psichiatrici di qualsiasi tipo.

Dal campione iniziale abbiamo poi escluso soggetti con trauma cranico lieve con perdita di coscienza da 2 a 30 minuti, attuali comorbidità mediche, disturbi da uso di sostanze passati o presenti, storia di ADHD, disturbi d'ansia e disturbo depressivo maggiore (MDD). 3 soggetti non hanno completato l'acquisizione rs-fMRI e 10 sono stati esclusi per movimenti della testa eccessivi. Il campione finale comprendeva 40 pazienti con SCZ, 43 con BD tipo I in remissione parziale o completa e 59 HC.

3.2 VALUTAZIONE CLINICA E COGNITIVA

Diagnosi in essere e passate sono state poste utilizzando la Structural Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth

Edition (SCID), basandosi sui criteri diagnostici della revisione del testo del DSM-IV (DSM-IV-TR). Per la valutazione delle abilità cognitive è stata usata la scala di memoria di Wechsler (WMS-IV), il California Verbal Learning test (CVLT-II), lo Stroop test, l'Attention network task (ANT), il Continuous performance test, la Task Switching task, la Stop Signal task, lo Sternberg working memory test e lo Spatial working memory test (SWM). La WMS nella sua quarta versione permette la valutazione differenziale di 5 sottotipi di memoria: uditiva, visiva, visiva di lavoro, immediata e ritardata (131). Il CVLT consiste nella lettura da parte dell'esaminatore di un elenco di 16 nomi, tratti da 4 categorie semantiche, che il soggetto deve memorizzare e poi richiamare. Viene successivamente presentata una lista di "interferenze", tratta anch'essa da 4 categorie di cui 2 di esse in comune con la prima lista. Il soggetto dovrà richiamare le parole dopo aver ascoltato le liste e poi a 20 minuti di distanza, sia nell'ordine che preferisce sia in base alla categoria che gli suggerisce l'esaminatore. Il test si conclude con la lettura di una lista di 44 parole per cui l'esaminato dovrà discernere se si tratta volta per volta di una parola presente nelle liste o di un intruso (132). Lo Stroop test prevede la presentazione di tre liste: la prima con nomi di colori scritti in inchiostro nero, la seconda con colori, la terza con una discrepanza tra il colore con cui è scritta la parola e il significato della parola (e.g., la parola "blu" scritta con inchiostro rosso). Il soggetto dovrà leggere le parole nella prima lista e nominare i colori nella seconda e nella terza (133). L'ANT prevede che il soggetto discrimini il verso, destro o sinistro, di una freccia che appare su uno schermo, e viene valutato quanto il tempo di risposta sia influenzato dalla presenza di segnali spaziali o temporali che affiancano o precedono la comparsa della freccia (134). Il Continuous performance test prevede che il soggetto segnali quando su uno schermo compare la lettera X all'interno di una sequenza di lettere che si alterna per due minuti; nella seconda parte del test la lettera X dev'essere segnalata solo se segue una lettera A (135). La Task Switching task richiede ai partecipanti di rispondere o alla forma (un triangolo o un cerchio) o al colore (rosso o verde) dell'immagine presentata, in base alle indicazioni che vengono loro date a schermo prima che l'immagine compaia; tali indicazioni consistono della parola "colore" o "forma" oppure della loro iniziale. Nell'esecuzione di tali compiti, i soggetti dovevano anche compiere diversi tipi di attività confondenti, come battere i piedi (136). Per la Stop Signal task i soggetti sono istruiti a rispondere rapidamente a uno stimolo "Go" che appare sullo schermo,

e a non farlo quando esso viene immediatamente seguito da uno stimolo “Stop” sonoro (137). Durante lo Sternberg working memory test (138) nella sua variante a due task, ai partecipanti viene proposta una serie di lettere da memorizzare (di difficoltà crescente, cioè con 5, 6 o 7 item) e poi, messi di fronte a un altro elenco di lettere, devono scegliere quali di queste comparissero nella prima serie e quali no; un'altra parte del test consiste nel memorizzare una serie di lettere e riorganizzarla in ordine alfabetico. Per la misurazione della memoria di lavoro spaziale (SWM), infine, i soggetti vengono messi di fronte a uno schermo con dei cerchi gialli posizionati attorno a una croce centrale, e dopo un periodo variabile di tempo di pochi secondi ai cerchi gialli si sostituisce un singolo cerchio verde. Gli esaminati devono discriminare se il cerchio verde sia o meno nella posizione precedentemente occupata da uno dei cerchi gialli (137).

3.3 ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI

I dati MRI sono stati acquisiti con lo scanner a 3T Siemens Trio. Lo scan anatomico ad alta risoluzione pesato in T1 (MPRAGE) è stato eseguito con i seguenti parametri: spessore di sezione = 1 mm, 176 sezioni, TR = 1.9 s, TE = 2.26 ms, matrice = 256x256, FOV = 250 mm, piano sagittale. I dati di MRI funzionale sono stati ottenuti mediante una sequenza pesata in T2* di echoplanar imaging (EPI) con i seguenti parametri: spessore di sezione = 4 mm, 34 sezioni, TR = 2 s, TE = 30 ms, flip angle = 90°, matrice 64x64, FOV = 192 mm, sezione con orientamento obliquo. La scansione fMRI a riposo era della durata di 304 s e ai partecipanti è stato chiesto di rimanere fermi ad occhi aperti.

3.4 PREPROCESSAMENTO

Le immagini di risonanza magnetica strutturale e funzionale sono state preprocessate usando le toolbox Data Processing & Analysis for Brain Imaging (DPABI, <http://rfmri.org/dpabi>) e Statistical Parametrical Mapping 12 (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), operate su MATLAB R2016a (The Mathworks, Sherborn, MA, USA). Tutte le immagini sono state visionate da neuroscienziati

esperti per alterazioni anatomiche o artefatti; in seguito, le immagini sono state riallineate per correggere il movimento della testa. Dopodiché, le immagini in T1 sono state suddivise in materia grigia (GM), materia bianca (WM) e fluido cerebrospinale (CSF). Le immagini di GM sono poi state normalizzate al Montreal Neurological Institute space (MNI) usando l'algoritmo di registrazione DARTEL, e ottenendo così voxel isotropici di taglia 3 mm x 3 mm x 3 mm. Un totale di 10 soggetti è stato escluso per eccessivo movimento della testa, risultando quindi in un campione totale di 40 pazienti con SCZ, 43 con BD e 59 HC.

3.5 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE STATICA

Per la valutazione delle differenze nella FC statica tra SCZ, BD e HC abbiamo indagato i dati fALFF e ReHo. Le analisi sono state eseguite usando DPABI. Per le analisi fALFF, le serie temporali filtrate di ogni voxel sono state trasformate in frequenze operando una trasformata rapida di Fourier, e da esse è stato ottenuto lo spettro di potenza; è stata poi divisa la somma dei valori di ampiezza nella banda 0.01-0.08 Hz per la somma delle ampiezze su tutto lo spettro di potenza analizzabile (0.01-0.1 Hz).

Per ReHo è stato calcolato il coefficiente di Kendall (KCC) della serie temporale del singolo voxel e dei 26 contigui, e il valore di KCC è stato assegnato a quel singolo voxel (76): un valore di ReHo elevato significa che quel voxel presenta una maggiore sincronizzazione temporale con i voxel immediatamente contigui. Successivamente, il valore ReHo del voxel è stato diviso per la media dei valori ReHo del cervello del soggetto per garantire la standardizzazione dei dati, e, infine, sulle mappe di ReHo è stato eseguito un processo di smoothing usando un kernel gaussiano con full width at half maximum di 4 mm.

Tutte le coordinate spaziali sono state riportate nel sistema MNI.

3.6 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DINAMICA

Sulle immagini preprocessate abbiamo eseguito un'independent component analysis (ICA), con una stima di 53 componenti (IC) estratte dall'atlante Neuromark. Le IC sono state suddivise in network sottocorticale (SC), uditivo (AUD), sensomotorio (SM), visivo (VIS), esecutivo (EXE), default mode (DMN) e cerebellare (CB) (139). Abbiamo poi utilizzato un'analisi multivariata MANCOVA, prendendo in considerazione il sesso, il movimento globale, misurato con il framewise displacement e scarto quadratico medio del movimento come covariate (false discovery rate; approccio FDR per $\alpha = 0.05$). La connettività funzionale dinamica (DFNC) è stata indagata mediante lo sliding window approach sfruttando la toolbox di GIFT; per stimare la DFNC abbiamo calcolato i cluster states, definiti come pattern ricorrenti di DFNC.

3.7 CLUSTER STATES

Per identificare gli stati di DFNC, è stato ripetuto 100 volte l'algoritmo di clustering k-means (con $k=5$) delle matrici di FC suddivise in finestre. Per ogni stato abbiamo calcolato il numero di transizioni e il tempo di permanenza medio, un indice della fluidità dinamica definito come il tempo medio (misurato in numero di finestre consecutive) in cui il soggetto rimane in uno stato di FC (82).

3.8 ANALISI STATISTICHE

Per comparare i dati clinici e demografici sono state usate le metodiche ANOVA, il t-test a campioni indipendenti e il test χ^2 . Per verificare la normalità della distribuzione è stato applicato il test Shapiro Wilk. Per valutare la relazione tra i parametri di connettività statica e dinamica (già corretti per le variabili incluse nel modello MANCOVA) e gli score cognitivi sono state eseguite analisi di correlazione parziale di Pearson. Sugli score cognitivi è stata operata un'exploratory factor analysis per ridurre le variabili ad un numero minore. Ai fattori è stata applicata una rotazione obliqua del tipo Promax rotation. La significatività statistica è stata determinata con $\alpha = 0.05$ per FDR. Per eseguire le analisi statistiche abbiamo usato Jamovi versione 2.0.0.0 (<https://www.jamovi.org>).

4. RISULTATI

4.1 DATI DEMOGRAFICI E COGNITIVI

Il campione comprendeva 40 pazienti con schizofrenia (età media = 37.5 ± 8.6 anni, 31 M), 43 con BD tipo I (età media = 35.1 ± 8.9 anni, 26 M) e 59 controlli sani (età media = 33.1 ± 8.8 anni, 32 M). Tra i gruppi non sono state individuate differenze d'età ($F = 1.29$, $p = 0.28$) o genere ($\chi^2 = 5.64$, $p = 0.06$). L'exploratory factor analysis ha prodotto 3 fattori che indagano la memoria (fattore 1), l'apprendimento verbale e la memoria di lavoro (fattore 2), e l'inibizione (fattore 3) (Tabella I).

Tabella I Factor Loading

	Fattore			Unicità
	1	2	3	
Wechsler_Memory_Scale_ds_totalraw	1.078			-0.0306
Wechsler_Mem_ds_fts	0.918			0.3535
Wechsler_Mem_ds_ldsf	0.870			0.4211
Wechsler_Mem_ds_btrs	0.827			0.3400
Wechsler_Mem_ds_ldsb	0.816			0.3865
Wechsler_Mem_ds_strs	0.699			0.3788
Wechsler_Mem_ds_ldss	0.655			0.4653
Verbal_wm_max_capac	0.387			0.6875
Verbal_wm_average_corr	0.364	0.324		0.5473
California_vlt_sdf		0.909		0.2928
California_vlt_ldf		0.907		0.3176
Wechsler_Mem_vr2dr_totalraw		0.817		0.4920
California_vlt_totcor		0.817		0.3220
Wechsler_Mem_vr1ir_totalraw		0.771		0.5155
Wechsler_Mem_ssp_totalraw		0.507		0.4622
Spatial_wm_average_corr		0.507		0.5949
Spatial_wm_max_capac		0.364		0.6980
Stop_Signal_ses_ssrt_quant			1.012	0.1309
Stop_Signal_ses_ssrt			0.991	0.1591
Cont_Perf_Test_hits				0.9444
Stroop_conflict_acc_effect				0.9596

Nota. Il metodo di estrazione del "minimo residuo" è stato utilizzato in combinazione con una rotazione "promax".

I soggetti con SCZ presentavano risultati peggiori in tutti i tre fattori rispetto ai BD e agli HC, in tutti i casi con $p < 0.001$; i soggetti con BD, similmente, mostravano risultati peggiore rispetto agli HC nei fattori 1, 2 e 3 ($p < 0.046$) (Tabella II).

Tabella II Test di Tukey per i fattori 1, 2 e 3

Tukey Post-Hoc Test – PCA_1				
		BD	HC	SCZ
BD	Mean difference	—	-3.37	6.81
	p-value	—	0.024	< .001
HC	Mean difference		—	10.18
	p-value		—	< .001
SCZ	Mean difference			—
	p-value			—
Tukey Post-Hoc Test – PCA_2				
		BD	HC	SCZ
BD	Mean difference	—	-3.74	6.26
	p-value	—	0.005	< .001
HC	Mean difference		—	10.00
	p-value		—	< .001
SCZ	Mean difference			—
	p-value			—
Tukey Post-Hoc Test – PCA_3				
		BD	HC	SCZ
BD	Mean difference	—	1.50	-3.74
	p-value	—	0.046	< .001
HC	Mean difference		—	-5.24
	p-value		—	< .001
SCZ	Mean difference			—
	p-value			—

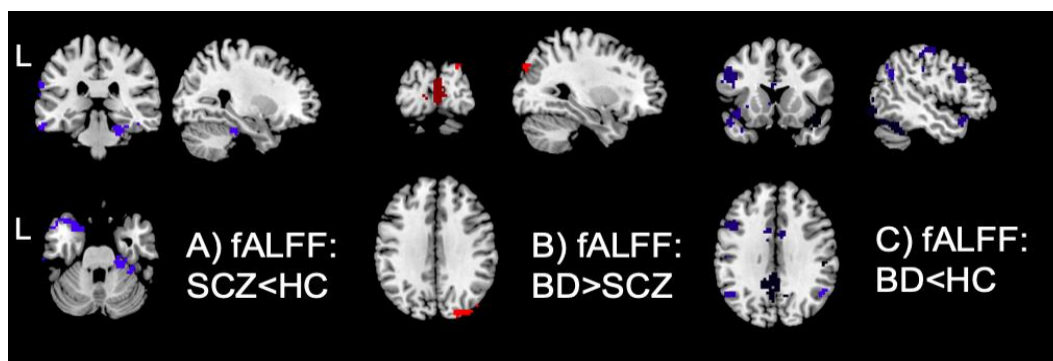
4.2 ATTIVITÀ CEREBRALE STATICA SPONTANEA E CONNETTIVITÀ LOCALE

fALFF

Le analisi hanno evidenziato una riduzione dei valori di fALFF nei soggetti con disturbo bipolare rispetto ai controlli sani nella PCC sinistra, nel MFG sinistro, nel ITG sinistro e destro, nel SFG destro, nel SPG destro, nel Cervelletto destro, nella ACC destra, nel PostcentralG destro, nella MCC destra, nel AngularG sinistro, nel STG destro, nel Caudato di destra, nel TemporalPole sinistro, nel IOG destro, nel PrecentralG sinistro, nel AngularG destro. Sempre nel gruppo BD, fALFF è risultata incrementata nei confronti dei pazienti schizofrenici nel Cuneo di destra e nel SOG di destra.

Il gruppo SCZ ha mostrato una riduzione di fALFF nel Cuneo di sinistra, nel STG sinistro, nel PrecentralG sinistro, nel Cervelletto di destra, nel AngularG sinistro, nel IFG sinistro e nel MTG destro (Figura 8).

Figura 8 Confronti a coppie dei valori fALFF nei tre gruppi

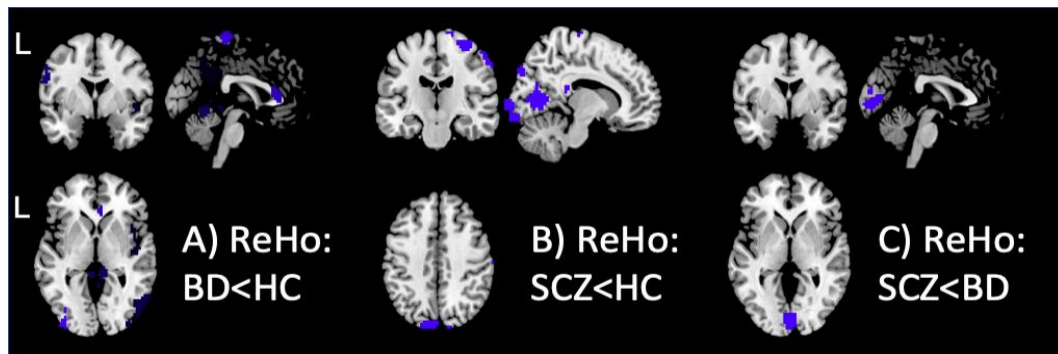


ReHo

Dalle analisi effettuate, la ReHo è risultata ridotta nei BD rispetto agli HC nel MTG destro, nella ACC destra, nella PCC sinistra, nel Cervelletto di destra e di sinistra, nel TemporalPole destro, nel PrecentralG sinistro e destro, nel PrecentralG destro, nel SPG sinistro e nel IOG sinistro; nel gruppo SCZ essa è ridotta invece nella lingua sinistra a confronto con i BD.

I soggetti schizofrenici presentano ReHo ridotta rispetto ai controlli nel IOG di sinistra, nel PostcentralG di destra e nel MedialOG di destra (Figura 9).

Figura 9 Confronti a coppie dei valori ReHo nei tre gruppi



4.3 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DINAMICA

Sono stati individuati 5 cluster state caratterizzati nel seguente modo:

Stato 1: alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM, VIS, DMN e CB, moderata correlazione intra-network nel EXE e moderata anticorrelazione tra i sistemi SM ed EXE e tra SM e DMN;

Stato 2: alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM, VIS, DMN e CB, moderata correlazione intra-network nel EXE e elevata anticorrelazione tra i sistemi EXE e SM e tra EXE e VIS;

Stato 3: alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM e VIS, moderata correlazione intra-network nel EXE e elevata anticorrelazione tra i sistemi SC e SM, SC e VIS, EXE e SM, EXE e VIS, e SM e DMN;

Stato 4: alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM, VIS, DMN e CB e moderata correlazione intra-network nel EXE;

Stato 5: alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM, VIS, DMN e CB, moderata correlazione intra-network nel EXE e moderata anticorrelazione tra i sistemi SC e AUD, SC e SM, e SC e VIS (Figura 10).

Il t-test a campioni indipendenti (con correzione FDR con $\alpha = 0.05$) ha mostrato come i soggetti BD sostassero meno rispetto agli HC nello Stato 5 ($p = 0.043$) e

presentassero un minor numero di transizioni in confronto agli HC ($p = 0.022$) (Tabella III).

4.4 CORRELAZIONE TRA CONNETTIVITÀ STATICA E DINAMICA E COGNITIVITÀ

Nei soggetti BD, i valori di fALFF del SFG destro ($r = 0.33$, $p = 0.03$) e della MCC destra ($r = 0.36$, $p = 0.02$) nel confronto BD vs HC sono positivamente correlati per il Fattore 2 di PCA. Per i valori di ReHo si evidenzia una correlazione positiva per PCA2 nel confronto tra BD e HC nel cervelletto di sinistra ($r = -0.31$, $p = 0.05$) e nel giro precentrale di destra ($r = -0.32$, $p = 0.04$). Le misurazioni dinamiche non hanno evidenziato alcuna correlazione con fattori cognitivi.

Figura 10 DFNC, i 5 stati individuati mediante l'algoritmo di clustering k-means. Il colore del quadratino corrisponde alla forza della correlazione tra le componenti prese in considerazione, i cui numeri identificativi sono riportati in ascissa e in ordinata, suddivisi per network di appartenenza.

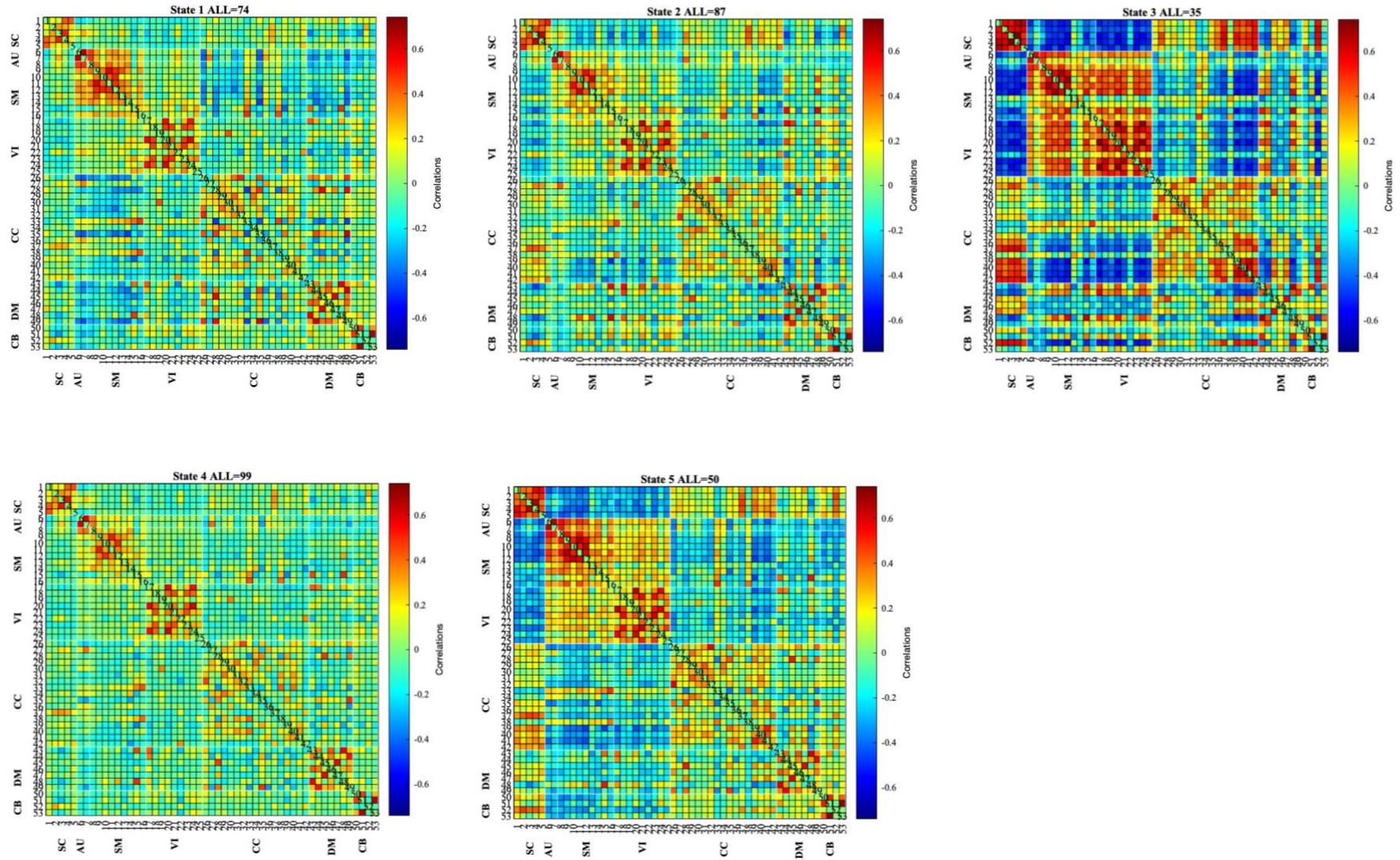


Tabella III: A) One-way ANOVA non parametrica; B) Confronti a coppie col metodo Dwass-Steel-Critchlow-Fligner

A) Kruskal-Wallis Test

	χ^2	df	p
age	2.492	2	0.288
mean RMS	0.768	2	0.681
mean FD_Power	9.167	2	0.010
Dw_St1	1.843	2	0.398
Dw_St2	2.667	2	0.264
Dw_St3	2.302	2	0.316
Dw_St4	0.868	2	0.648
Dw_St5	6.268	2	0.044
Trans	6.504	2	0.039

B) Dwass-Steel-Critchlow-Fligner

Dw_St1

		W	p
BD	HC	-0.850	0.820
BD	SCZ	-1.890	0.375
HC	SCZ	-1.252	0.650

Dw_St2

		W	p
BD	HC	-0.755	0.855
BD	SCZ	1.434	0.568
HC	SCZ	2.296	0.236

Dw_St3

		W	p
BD	HC	1.054	0.737
BD	SCZ	-0.990	0.764
HC	SCZ	-2.132	0.287

Dw_St4

		W	p
BD	HC	-1.280	0.637
BD	SCZ	-0.849	0.820
HC	SCZ	0.432	0.950

Dw_St5

		W	p
BD	HC	3.40	0.043
BD	SCZ	1.84	0.393
HC	SCZ	-1.80	0.410

Trans

		W	p
BD	HC	3.742	0.022
BD	SCZ	2.159	0.279
HC	SCZ	-0.674	0.883

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il nostro studio comprende 40 soggetti affetti da SCZ, 43 da BD-I e 59 controlli sani; con esso ci prefiggevamo di migliorare la conoscenza dei correlati di connettività funzionale nella schizofrenia e nel disturbo bipolare e di valutare la relazione che intercorre tra le alterazioni di FC e quelle nelle performance cognitive.

5.1 COGNITIVITÀ

L'analisi eseguita sui risultati dei test cognitivi ha permesso di suddividere in 3 gruppi – fattori – anche le dinamiche indagate, nella fattispecie 1) la memoria, 2) l'apprendimento verbale e la memoria di lavoro, e 3) l'inibizione. È interessante notare come dal nostro studio emerga una sostanziale gradualità nel passaggio da soggetti sani a bipolari e infine a schizofrenici per tutte e tre le dimensioni cognitive studiate: gli SCZ presentano performance peggiori in 1) e 2) rispetto ai BD, e i BD presentano performance peggiori degli HC; nell'inibizione, a cui si può pensare come contrapposta all'impulsività, i gruppi dei malati ottengono punteggi più alti rispetto ai sani il che significa una peggiore inibizione comportamentale, e ancora una volta l'acme è raggiunta nei soggetti schizofrenici (Tabella II). Questo è coerente con i risultati presenti in letteratura, che vedono alterate le capacità cognitive dei soggetti psicotici in diversi domini, tra cui appunto l'attenzione e l'apprendimento verbale e la memoria di lavoro (140–142). Gli studi condotti sull'inibizione sono meno numerosi, in particolare quelli che usano la Stop-signal task, ma anche qui sono concordi con i nostri risultati e mostrano un'inibizione alterata sia negli SCZ (143–147) che nei BD (146,147).

5.2 fALFF

La valutazione della FC statica è stata eseguita mediante analisi fALFF su scansioni di rs-fMRI, indagando quindi l'attività spontanea cerebrale nelle basse frequenze in rapporto all'intera frequenza. Da questo emerge una generale riduzione dell'attività spontanea nei gruppi affetti, che si può differenziare tra i due gruppi: nel gruppo

BD si evidenzia una fALFF aumentata nel cuneo di destra e nella circonvoluzione occipitale superiore di destra rispetto al gruppo SCZ, entrambe zone legate al sistema visivo. Più interessanti sono le affinità tra SCZ e BD: in entrambe le coorti, fALFF risulta diminuita rispetto ai controlli sani nel cervelletto di destra, nel giro angolare di sinistra e in quello precentrale di sinistra, aree cerebrali deputate in vario grado all'attività motoria e al linguaggio. Questi risultati sono supportati anche dalla letteratura, che rileva alterazioni in senso negativo della FC nel sistema sensomotorio (104,148–151) e nel cervelletto (103,152–155). Il giro angolare è deputato, come detto poc'anzi, alle funzioni linguistiche, ma queste sono solo parte dei suoi compiti: è stato associato all'attenzione, alla cognizione spaziale, all'introspezione e più in generale alle attività del DMN, di cui variabilmente viene contato come parte integrante, e ancora alla memoria e alle funzioni esecutive (156). Anch'esso è stato associato alla schizofrenia in precedenti lavori, sia da un punto di vista di alterazioni strutturali che funzionali (157–159), e in modo minoritario anche al disturbo bipolare (160,161). Bisogna notare che questi risultati sono ottenuti con la tecnica fALFF solo in piccola parte degli studi presenti in letteratura.

Altri network la cui attività spontanea risulta inficiata in entrambi i gruppi di pazienti secondo i risultati del nostro studio sono il sistema semantico e quello dell'attenzione, a causa della ridotta fALFF che caratterizza le aree temporali, ma con meno somiglianza nei due gruppi: in BD risulta diminuita nel giro temporale inferiore bilateralmente e nel polo temporale di sinistra, in SCZ il giro temporale superiore sinistro e nel medio di destra. Similmente, anche la regione frontale presenta una riduzione di fALFF: nella circonvoluzione inferiore sinistra per gli SCZ, in quella media di sinistra e superiore di destra per i BD.

5.3 ReHo

L'analisi ReHo valuta la coerenza nell'attivazione cerebrale locale e fornisce la misura della connettività locale. Dal nostro studio si evince come la riduzione nell'omogeneità regionale rispetto ai soggetti sani sia localizzata soprattutto nel sistema visivo, in particolare nell'emisfero sinistro, e in quello sensorimotorio. Il

giro occipitale inferiore sinistro è coinvolto in entrambi i gruppi, e in più gli SCZ presentano ReHo ridotta anche nel giro occipitale mediale dallo stesso lato. Sempre all'interno del sistema visivo si rinviene una differenza in ReHo tra il gruppo SCZ e il gruppo BD, ovvero il gruppo SCZ presenta un'omogeneità regionale significativamente ridotta rispetto al gruppo BD nella lingula sinistra. Il sistema sensomotorio è coinvolto nella circonvoluzione postcentrale di destra nei soggetti schizofrenici, in quella precentrale bilateralmente nei bipolari. Questi risultati sono supportati da precedenti lavori, che documentano anch'essi una ridotta omogeneità regionale nella corteccia occipitale e nel sistema sensomotorio nella schizofrenia (162,163); nel disturbo bipolare i reperti di ReHo sono contraddittori in molte regioni tra cui quelle da noi individuate (112,113,117,118), e il nostro lavoro può certamente contribuire a migliorarne la conoscenza. Nel nostro studio le aree frontali e l'ippocampo non presentano alterazioni, due dati che si discostano invece da quelli della letteratura (ibidem).

5.4 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DINAMICA

Nel nostro studio abbiamo individuato 5 stati di connettività dinamica nei quali i partecipanti sostavano. Con l'impiego del t-test a campioni indipendenti abbiamo potuto evidenziare come i soggetti BD sostassero meno rispetto agli HC nello Stato 5 ($p = 0.043$) e presentassero un minor numero di transizioni in confronto agli HC ($p = 0.022$). Non abbiamo trovato risultati statisticamente significativi per i pazienti SCZ, il che contrasta con precedenti risultati di letteratura che evidenziavano invece un minor numero di transizioni tra stati e un'alterazione più significativa della connettività dinamica nella schizofrenia rispetto al disturbo bipolare (84,164).

Lo stato 5 è caratterizzato da alta correlazione intra-network per i network SC, AUD, SM, VIS, DMN e CB, moderata correlazione intra-network nel EXE e moderata anticorrelazione tra i sistemi SC e AUD, SC e SM, e SC e VIS. Esso, quindi, rappresenta uno stato di antagonismo corticale-sottocorticale, in particolare nei sistemi sensitivi, e il fatto che i soggetti bipolari di tipo I in remissione vi sostassero di meno è coerente con la cronicità del disturbo e con l'idea che la fase eutimica non significhi una *restitutio ad integrum*. Stante il ruolo del network

sottocorticale, in particolare del sistema limbico, nel processamento delle emozioni, il dato di una minore permanenza dei soggetti bipolari in uno stato in cui esso sia anticorrelato ai network sensitivi può contribuire a spiegare la disregolazione emotiva, caratteristica centrale del disturbo bipolare (165): il ruolo delle emozioni nella percezione umana è un fatto ormai assodato (166), e un numero maggiore di tempo trascorso in uno stato in cui il network SC sia più fortemente correlato a quelli sensitivi potrebbe dar luogo a un'eccessiva elaborazione affettiva delle percezioni visive, uditive e tattili. Quest'ipotesi è supportata anche dagli studi di I.S. Ramsay (167) e di Toschi et al. (168), i quali evidenziano una disconnettività tra varie componenti sottocorticali e i network sensitivi corticali.

Il minor numero di transizioni tra i diversi stati suggerisce inoltre una rigidità nella connessione tra le diverse aree cerebrali, che a confronto con i soggetti sani può risultare in una minore capacità di adattamento alle diverse richieste, sia ambientali che interne, della vita di ogni giorno. Ulteriori indagini in tal senso sono opportune per rendere questi risultati più robusti e per indagarne le ripercussioni comportamentali, anche perché altri studi hanno invece evidenziato un aumento del numero di transizioni tra stati nel disturbo bipolare (169,170).

5.5 CORRELAZIONE TRA CONNETTIVITÀ STATICA E DINAMICA E COGNITIVITÀ

Per quanto di nostra conoscenza, questo è uno dei pochi studi che confronta soggetti schizofrenici, bipolari e sani in termini di alterazioni della connettività funzionale e di sue ripercussioni sulle alterazioni cognitive.

Nei soggetti bipolari abbiamo evidenziato una correlazione tra i dati di connettività statica e i deficit di apprendimento verbale e memoria di lavoro. Nel contesto dell'attività spontanea cerebrale, questo si evidenzia nei valori fALFF di SFG e MCC destre, che rendono conto delle differenze tra soggetti BD e SCZ; per l'omogeneità regionale, i correlati che permettono di discriminare le capacità cognitive tra BD e HC risiedono nel cervelletto di sinistra e nella circonvoluzione precentrale di destra. Il ruolo del cervelletto nella memoria di lavoro è ampiamente documentato, ma una delle proposte avanzate negli anni passati è che sia

lateralizzato a destra (171–173); il nostro studio sembra contraddire quest’ultima tesi, individuando una sua alterazione nella parte sinistra. Per quanto concerne il ruolo della circonvoluzione precentrale, e più in generale del sistema sensorimotorio, è stato condotto uno studio che ha mostrato un miglioramento nella memoria di lavoro dei soggetti a seguito di allenamento motorio (174), il che depone a favore di una connessione tra questo sistema e questo dominio cognitivo. Anche la corteccia cingolata è associata alla memoria di lavoro, in particolare però nella sua porzione anteriore (175,176); l’alterazione che abbiamo evidenziato nella sua porzione media è comunque coerente con la sua appartenenza al network del controllo cognitivo, coinvolto nelle funzioni esecutive e nella memoria di lavoro, e lo stesso dicasi della circonvoluzione frontale superiore (91).

5.6 CONCLUSIONI

Il nostro lavoro ha evidenziato come sia nella SCZ che nel BD vi sia una diffusa disconnettività nei network cerebrali, in particolare nel senso di una riduzione della stessa nei valori di fALFF e di ReHo. Tale riduzione è comune ai due disturbi nel network visivo, nel network sensomotorio e nel giro angolare sinistro. Abbiamo anche individuato una peggiore performance cognitiva in tre domini (memoria, apprendimento verbale e memoria di lavoro, inibizione), con un deficit che risulta più marcato nel gruppo SCZ rispetto al BD; l’apprendimento verbale e la memoria di lavoro risultano legati ad alterazioni di SFG, MCC, cervelletto e giro precentrale nel disturbo bipolare, in concordanza con i ruoli che tali regioni rivestono nel sistema del controllo e in quello motorio.

Questo studio si avvale di metodiche all’avanguardia e di test cognitivi molto dettagliati; oltre a ciò, anche le dimensioni del campione rappresentano un punto di forza del nostro lavoro. Di contro, alcuni aspetti metodologici limitano la generalizzabilità dei nostri risultati: per primo, i pazienti bipolari parte dello studio erano solo DB-I in fase di remissione, e il disturbo bipolare presenta un’elevata complessità fenotipica all’interno dei suoi sottotipi e nelle diverse fasi della malattia; similmente, i pazienti schizofrenici non sono stati suddivisi in base alle

caratteristiche della malattia e dei suoi sintomi; inoltre, i soggetti inclusi nello studio potevano assumere delle terapie croniche che potrebbero aver modificato i risultati.

I risultati che abbiamo ottenuto contribuiscono alla conoscenza sui due disturbi indagati e potrebbero contribuire ad aiutare in futuro nella differenziazione tra essi, ma necessitano di ulteriori approfondimenti che ne corroborino l'evidenza e, possibilmente, la amplino.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Krueger RF, Bezdjian S. Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11. *World Psychiatry*. 2009 Feb;8(1):3–6.
2. Kraemer HC. DSM categories and dimensions in clinical and research contexts. Vol. 16, *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2007.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA; 2013.
4. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 1910.
5. Bleuler E. Die Prognose der Dementia Praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*. 1908;31.
6. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Franz Deuticke; 1911.
7. Turner TH. Schizophrenia as a permanent problem Some aspects of historical evidence in the recency (new disease) hypothesis. *Hist Psychiatry*. 1992;3(12).
8. Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: Two early madmen and their illness. Vol. 39, *Journal of the History of the Behavioral Sciences*. 2003.
9. Hare E. Schizophrenia as a recent disease. *British Journal of Psychiatry*. 1988;153(OCT.).
10. Edwin Fuller Torrey. *Schizophrenia and Civilization*. J. Aronson; 1980.
11. Jeste D v., del Carmen R, Lohr JB, Wyatt RJ. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Compr Psychiatry*. 1985;26(6).
12. World Health Organization. *International Pilot Study of Schizophrenia & World Health Organization*. 1973.
13. Rossi A, Pacitti F, Rossi R. Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici. In: Rossi A, Amore M, Carpinello B, Fagiolini A, Maina G, Vita A, editors. *Manuale di psichiatria*. Edra; 2020. p. 105–16.
14. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010 Sep 30;12(3):271–87.

15. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6).
16. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
17. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473–86.
18. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Vol. 30, *Epidemiologic Reviews*. 2008.
19. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phipphothatsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. Vol. 17, *World Psychiatry*. 2018.
20. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*. 2016;15(3).
21. Nutt D. Estimating drug harms: A risky business? *Studies*. 2009;(October).
22. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009;373(9659).
23. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;31(2–3).
24. Flaum M, Schultz SK. The core symptoms of schizophrenia. Vol. 28, *Annals of Medicine*. 1996.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorder Fourth Edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association. 1994.
26. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S, et al. First rank symptoms for schizophrenia. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
27. Heinz A, Voss M, Lawrie SM, Mishara A, Bauer M, Gallinat J, et al. Shall we really say goodbye to first rank symptoms? Vol. 37, *European Psychiatry*. 2016.
28. Moscarelli M. A major flaw in the diagnosis of schizophrenia: What happened to the Schneider’s first rank symptoms. Vol. 50, *Psychological Medicine*. 2020.

29. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*. 2007 Jun 15;75(12):1821–9.
30. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S v., Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*. 2009;23(3).
31. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. Vol. 62, *Archives of General Psychiatry*. 2005.
32. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. Vol. 24, *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2010.
33. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. Vol. 36, *Psychological Medicine*. 2006.
34. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(6).
35. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2020.
36. Tekiner H. Aretaeus of Cappadocia and his treatises on diseases. *Turk Neurosurg*. 2015;25(3).
37. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. Vol. 67, *Journal of Affective Disorders*. 2001.
38. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1561–72.
39. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3).
40. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9).
41. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. Vol. 37, *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015.

42. Fajutrao L, Locklear J, Priaux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. Vol. 5, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2009.
43. Esan O, Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. Vol. 51, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016.
44. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. Vol. 396, *The Lancet*. 2020.
45. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: Systematic review and meta-analysis. Vol. 209, *British Journal of Psychiatry*. 2016.
46. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2005;186(FEB.).
47. Carpi niello B, Pinna F, Manchia M. Disturbi dell'umore. In: Rossi A, Amore M, Carpi niello B, Fagiolini A, Maina G, Vita A, editors. *Manuale di psichiatria*. Edra; 2020. p. 49–83.
48. Smith LM, Johns LC, Mitchell RLC. Characterizing the experience of auditory verbal hallucinations and accompanying delusions in individuals with a diagnosis of bipolar disorder: A systematic review. Vol. 19, *Bipolar Disorders*. 2017.
49. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. Vol. 242, *Journal of Affective Disorders*. 2019.
50. Bolinskey PK, Smith EA, Schuder KM, Cooper-Bolinskey D, Myers KR, Hudak D v., et al. Schizophrenia spectrum personality disorders in psychometrically identified schizotypes at two-year follow-up. *Psychiatry Res*. 2017;252.
51. Gama Marques J, Ouakinin S. Schizophrenia-schizoaffective-bipolar spectra: An epistemological perspective. Vol. 26, *CNS Spectrums*. 2021.
52. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*. 1999;22(3).
53. Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Gastó C. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: Epidemiologic, clinical and prognostic differences. *European Psychiatry*. 2001;16(3).

54. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. Vol. 4, Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008.
55. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. Vol. 143, Psychiatry Research. 2006.
56. Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: A new comorbidity index. Journal of Clinical Psychiatry. 2009;70(10).
57. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, Boocock J, Stahl EA, Pavlides JMW, et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. Cell. 2018;173(7).
58. Smoller JW, Kendler K, Craddock N, Lee PH, Neale BM, Nurnberger JN, et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis. The Lancet. 2013;381(9875).
59. Smeland OB, Bahrami S, Frei O, Shadrin A, O'Connell K, Savage J, et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. Mol Psychiatry. 2020;25(4).
60. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: The Schizo-Bipolar Scale. Schizophr Res. 2011;133(1–3).
61. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. Vol. 22, Molecular Psychiatry. 2017.
62. Westbrook C, Talbot J. MRI in practice. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2019.
63. Drew PJ. Vascular and neural basis of the BOLD signal. Curr Opin Neurobiol. 2019 Oct;58:61–9.
64. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. Vol. 30, Neuroradiology Journal. 2017.
65. Mwansisya TE, Hu A, Li Y, Chen X, Wu G, Huang X, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. Schizophr Res. 2017 Nov;189:9–18.
66. Chen JE, Glover GH. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. Vol. 25, Neuropsychology Review. 2015.

67. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*. 1995;34(4).
68. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(10).
69. Margulies DS, Böttger J, Long X, Lv Y, Kelly C, Schäfer A, et al. Resting developments: A review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. Vol. 23, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2010.
70. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. Vol. 4, *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010.
71. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Feb;61:108–20.
72. Lv H, Wang Z, Tong E, Williams LM, Zaharchuk G, Zeineh M, et al. Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. Vol. 39, *American Journal of Neuroradiology*. 2018.
73. Zang YF, Yong H, Chao-Zhe Z, Qing-Jiu C, Man-Qiu S, Meng L, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*. 2007;29(2).
74. Turner JA, Damaraju E, van Erp TGM, Mathalon DH, Ford JM, Voyvodic J, et al. A multi-site resting state fMRI study on the amplitude of low frequency fluctuations in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2013;(7 AUG).
75. Meda SA, Wang Z, Ivleva EI, Poudyal G, Keshavan MS, Tamminga CA, et al. Frequency-Specific Neural Signatures of Spontaneous Low-Frequency Resting State Fluctuations in Psychosis: Evidence from Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Consortium. *Schizophr Bull*. 2015;41(6).
76. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*. 2004;22(1).
77. Jiang L, Zuo XN. Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. Vol. 22, *Neuroscientist*. 2016.
78. Kubicki M, Shenton ME. Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging in Schizophrenia*. 2020.
79. Toga AW. Brain Mapping: An Encyclopedic Reference. Vols. 1–3, *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. 2015.

80. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*. 2010 Jun;14(6):277–90.
81. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*. 2013;80.
82. Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T, Calhoun VD. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*. 2014;24(3).
83. Jalilianhasanpour R, Ryan D, Agarwal S, Beheshtian E, Gujar SK, Pillai JJ, et al. Dynamic Brain Connectivity in Resting State Functional MR Imaging. Vol. 31, *Neuroimaging Clinics of North America*. 2021.
84. Rashid B, Damaraju E, Pearlson GD, Calhoun VD. Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(November).
85. Tobia MJ, Hayashi K, Ballard G, Gotlib IH, Waugh CE. Dynamic functional connectivity and individual differences in emotions during social stress. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(12).
86. Patil AU, Ghate S, Madathil D, Tzeng OJL, Huang HW, Huang CM. Static and dynamic functional connectivity supports the configuration of brain networks associated with creative cognition. *Sci Rep*. 2021;11(1).
87. Patanaik A, Tandi J, Ong JL, Wang C, Zhou J, Chee MWL. Dynamic functional connectivity and its behavioral correlates beyond vigilance. *Neuroimage*. 2018;177.
88. Adelstein JS, Shehzad Z, Mennes M, DeYoung CG, Zuo XN, Kelly C, et al. Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. *PLoS One*. 2011;6(11).
89. Wei L, Duan X, Yang Y, Liao W, Gao Q, Ding JR, et al. The synchronization of spontaneous BOLD activity predicts extraversion and neuroticism. *Brain Res*. 2011;1419.
90. Song M, Zhou Y, Li J, Liu Y, Tian L, Yu C, et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage*. 2008;41(3).
91. Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. Vol. 32, *Brain Topography*. 2019.
92. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci*. 1997;9(5).

93. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2).
94. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38.
95. Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S, Cremona O, de Caro R, et al. *Trattato di anatomia umana. Quarta Edizione. Vol. 3. Edi.Ermes; 2010.*
96. Hall JE, Guyton Arthur. *Guyton e Hall, Fisiologia Medica. Guyton E Hall, Fisiologia Medica. 2012.*
97. Friederici AD, Gierhan SME. The language network. Vol. 23, *Current Opinion in Neurobiology*. 2013.
98. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3).
99. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(34).
100. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. Vol. 8, *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012.
101. Brandl F, Avram M, Weise B, Shang J, Simões B, Bertram T, et al. Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 2019 Apr;85(7):573–83.
102. Hare SM, Ford JM, Ahmadi A, Damaraju E, Belger A, Bustillo J, et al. Modality-Dependent Impact of Hallucinations on Low-Frequency Fluctuations in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(2).
103. Guo W, Zhang F, Liu F, Chen J, Wu R, Chen DQ, et al. Cerebellar abnormalities in first-episode, drug-naïve schizophrenia at rest. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;276.
104. Wang P, Yang J, Yin Z, Duan J, Zhang R, Sun J, et al. Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) may be associated with cognitive impairment in schizophrenia: a correlation study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1).
105. Zhao C, Zhu J, Liu X, Pu C, Lai Y, Chen L, et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;83.

106. Wang S, Zhang Y, Lv L, Wu R, Fan X, Zhao J, et al. Abnormal regional homogeneity as a potential imaging biomarker for adolescent-onset schizophrenia: A resting-state fMRI study and support vector machine analysis. *Schizophr Res*. 2018;192.
107. Zhao X, Yao J, Lv Y, Zhang X, Han C, Chen L, et al. Abnormalities of regional homogeneity and its correlation with clinical symptoms in Naïve patients with first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(2).
108. Qiu X, Xu W, Zhang R, Yan W, Ma W, Xie S, et al. Regional Homogeneity Brain Alterations in Schizophrenia: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2021;18(8).
109. Fang X, Zhang R, Bao C, Zhou M, Yan W, Lu S, et al. Abnormal regional homogeneity (ReHo) and fractional amplitude of low frequency fluctuations (fALFF) in first-episode drug-naïve schizophrenia patients comorbid with depression. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(5).
110. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011 Oct;15(10):483–506.
111. Gong J, Wang J, Chen P, Qi Z, Luo Z, Wang J, et al. Large-scale network abnormality in bipolar disorder: A multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2021 Sep;292:9–20.
112. Cattarinussi G, Bellani M, Maggioni E, Sambataro F, Brambilla P, Delvecchio G. Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies. *J Affect Disord*. 2022 Aug;311:463–71.
113. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. Vol. 150, *Journal of Affective Disorders*. 2013.
114. Syan SK, Smith M, Frey BN, Remtulla R, Kapczynski F, Hall GBC, et al. Resting-state functional connectivity in individuals with bipolar disorder during clinical remission: A systematic review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2018;43(5).
115. Xu K, Liu H, Li H, Tang Y, Womer F, Jiang X, et al. Amplitude of low-frequency fluctuations in bipolar disorder: A resting state fMRI study. *J Affect Disord*. 2014;152–154(1).
116. Gong J, Wang J, Qiu S, Chen P, Luo Z, Wang J, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. Vol. 10, *Translational Psychiatry*. 2020.

117. Shan X, Qiu Y, Pan P, Teng Z, Li S, Tang H, et al. Disrupted Regional Homogeneity in Drug-Naive Patients With Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11.
118. Qiu S, Chen F, Chen G, Jia Y, Gong J, Luo X, et al. Abnormal resting-state regional homogeneity in unmedicated bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 2019;256.
119. Zhang B, Wang F, Dong HM, Jiang XW, Wei SN, Chang M, et al. Surface-based regional homogeneity in bipolar disorder: A resting-state fMRI study. *Psychiatry Res*. 2019;278.
120. Argyelan M, Ikuta T, DeRosse P, Braga RJ, Burdick KE, John M, et al. Resting-State fMRI Connectivity Impairment in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 2014 Jan;40(1):100–10.
121. Mamah D, Barch DM, Repovš G. Resting state functional connectivity of five neural networks in bipolar disorder and schizophrenia. *J Affect Disord*. 2013 Sep;150(2):601–9.
122. Skåtun KC, Kaufmann T, Tønnesen S, Biele G, Melle I, Agartz I, et al. Global brain connectivity alterations in patients with schizophrenia and bipolar spectrum disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2016;41(5).
123. Ho NF, Chong PLH, Lee DR, Chew QH, Chen G, Sim K. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings. Vol. 27, *Harvard Review of Psychiatry*. 2019.
124. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment^[SEP]. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep 30;21(3):227–37.
125. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In 2012. p. 11–37.
126. McCleery A, Nuechterlein KH. Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3).
127. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(10).
128. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3).

129. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. Vol. 20, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017.
130. Burdick KE, Goldberg TE, Cornblatt BA, Keefe RS, Gopin CB, Derosse P, et al. The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar i disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8).
131. Dzikon C. The Wechsler Memory Scale (WMS-IV). In: *The Wiley Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. 2020.
132. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*. 1995;5(3).
133. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6).
134. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*. 2002;14(3).
135. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*. 1956;20(5).
136. Miyake A, Emerson MJ, Padilla F, Ahn JC. Inner speech as a retrieval aid for task goals: The effects of cue type and articulatory suppression in the random task cuing paradigm. *Acta Psychol (Amst)*. 2004;115(2–3).
137. Poldrack RA, Congdon E, Triplett W, Gorgolewski KJ, Karlsgodt KH, Mumford JA, et al. A phenome-wide examination of neural and cognitive function. *Sci Data*. 2016;3.
138. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* (1979). 1966;153(3736).
139. Du Y, Fu Z, Sui J, Gao S, Xing Y, Lin D, et al. NeuroMark: An automated and adaptive ICA based pipeline to identify reproducible fMRI markers of brain disorders. *Neuroimage Clin*. 2020;28.
140. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophr Res*. 2005;80(2–3).
141. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study. Vol. 195, *British Journal of Psychiatry*. 2009.
142. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. Vol. 41, *Schizophrenia Bulletin*. 2015.

143. Zheng Q, Yang TX, Ye Z. Emotional Stop Cues Facilitate Inhibitory Control in Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2020;26(3).
144. Yang H, Di X, Gong Q, Sweeney J, Biswal B. Investigating inhibition deficit in schizophrenia using task-modulated brain networks. *Brain Struct Funct*. 2020;225(5).
145. Hoptman MJ, Parker EM, Nair-Collins S, Dias EC, Ross ME, DiCostanzo JN, et al. Sensory and cross-network contributions to response inhibition in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2018;18.
146. van Voorhis AC, Kent JS, Kang SS, Goghari VM, MacDonald AW, Sponheim SR. Abnormal neural functions associated with motor inhibition deficits in schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(18).
147. Gotra MY, Hill SK, Gershon ES, Tamminga CA, Ivleva EI, Pearlson GD, et al. Distinguishing patterns of impairment on inhibitory control and general cognitive ability among bipolar with and without psychosis, schizophrenia, and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2020;223.
148. Liu Y, Guo W, Zhang Y, Lv L, Hu F, Wu R, et al. Decreased Resting-State Interhemispheric Functional Connectivity Correlated with Neurocognitive Deficits in Drug-Naive First-Episode Adolescent-Onset Schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(1).
149. Du X, Choa F sen, Chiappelli J, Wisner KM, Wittenberg G, Adhikari B, et al. Aberrant Middle Prefrontal-Motor Cortex Connectivity Mediates Motor Inhibitory Biomarker in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2019;85(1).
150. Magioncalda P, Martino M, Conio B, Lee HC, Ku HL, Chen CJ, et al. Intrinsic brain activity of subcortical-cortical sensorimotor system and psychomotor alterations in schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary study. *Schizophr Res*. 2020;218.
151. Martino M, Magioncalda P, Huang Z, Conio B, Piaggio N, Duncan NW, et al. Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(17).
152. Yu HL, Liu WB, Wang T, Huang PY, Jie LY, Sun JZ, et al. Difference in resting-state fractional amplitude of low-frequency fluctuation between bipolar depression and unipolar depression patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7).
153. Xie Y, Xi Y, Cui LB, Li C, Xu Y, Zhang Y, et al. Altered functional connectivity of the dentate nuclei in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021;233.

154. Li Z, Huang J, Hung KSY, Deng Y, Wang Y, Wang Y, et al. Cerebellar hypoactivation is associated with impaired sensory integration in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2021;130(1).
155. Johnson CP, Christensen GE, Fiedorowicz JG, Mani M, Shaffer JJ, Magnotta VA, et al. Alterations of the cerebellum and basal ganglia in bipolar disorder mood states detected by quantitative T1ρ mapping. *Bipolar Disord.* 2018;20(4).
156. Seghier ML. The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. Vol. 19, *Neuroscientist.* 2013.
157. Niznikiewicz M, Donnino R, McCarley RW, Nestor PG, Iosifescu D v., O'Donnell B, et al. Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 2000;157(3).
158. Nierenberg J, Salisbury DF, Levitt JJ, David EA, McCarley RW, Shenton ME. Reduced left angular gyrus volume in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 2005;162(8).
159. Torrey EF. Schizophrenia and the inferior parietal lobule. Vol. 97, *Schizophrenia Research.* 2007.
160. Syan SK, Minuzzi L, Smith M, Allega OR, Hall GBC, Frey BN. Resting state functional connectivity in women with bipolar disorder during clinical remission. *Bipolar Disord.* 2017;19(2).
161. Zhong Y, Wang C, Gao W, Xiao Q, Lu D, Jiao Q, et al. Aberrant Resting-State Functional Connectivity in the Default Mode Network in Pediatric Bipolar Disorder Patients with and without Psychotic Symptoms. *Neurosci Bull.* 2019;35(4).
162. Xu Y, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Yu C. Altered spontaneous brain activity in schizophrenia: A meta-analysis and a large-sample study. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
163. Qiu X, Zhang R, Wen L, Jiang F, Mao H, Yan W, et al. Alterations in Spontaneous Brain Activity in Drug-Naïve First-Episode Schizophrenia: An Anatomical/Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 2022 Aug 25;19(8):606–13.
164. Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford JM, McEwen S, Mathalon DH, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2014;5.
165. Miola A, Cattarinussi G, Antiga G, Caiolo S, Solmi M, Sambataro F. Difficulties in emotion regulation in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;302.

166. Zadra JR, Clore GL. Emotion and perception: The role of affective information. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2011;2(6).
167. Ramsay IS. An Activation Likelihood Estimate Meta-analysis of Thalamocortical Dysconnectivity in Psychosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(10).
168. Toschi N, Duggento A, Passamonti L. Functional connectivity in amygdalar-sensory/(pre)motor networks at rest: new evidence from the Human Connectome Project. *European Journal of Neuroscience*. 2017;45(9).
169. Du M, Zhang L, Li L, Ji E, Han X, Huang G, et al. Abnormal transitions of dynamic functional connectivity states in bipolar disorder: A whole-brain resting-state fMRI study. *J Affect Disord*. 2021;289.
170. Wang J, Wang Y, Huang H, Jia Y, Zheng S, Zhong S, et al. Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Psychol Med*. 2020;50(3).
171. Tomlinson SP, Davis NJ, Morgan HM, Bracewell RM. Cerebellar contributions to verbal working memory. *Cerebellum*. 2014;13(3).
172. Marvel CL, Desmond JE. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. Vol. 20, *Neuropsychology Review*. 2010.
173. Emch M, von Bastian CC, Koch K. Neural correlates of verbal working memory: An fMRI meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019.
174. Zuber P, Gaetano L, Griffa A, Huerbin M, Pedullà L, Bonzano L, et al. Additive and interaction effects of working memory and motor sequence training on brain functional connectivity. *Sci Rep*. 2021;11(1).
175. Duma GM, Mento G, Cutini S, Sessa P, Baillet S, Brigadoi S, et al. Functional dissociation of anterior cingulate cortex and intraparietal sulcus in visual working memory. *Cortex*. 2019;121.
176. Di X, Zhang H, Biswal BB. Anterior cingulate cortex differently modulates frontoparietal functional connectivity between resting-state and working memory tasks. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(7).