

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Elaborato finale

La variazione dell'attività neurale *task*-indotta in pazienti con disturbo di personalità schizotipico e individui con tratti di personalità schizotipici: una revisione sistematica

Task-induced neural activity variation in patients diagnosed with schizotypal personality disorder and individuals with schizotypal personality traits: a systematic review

Relatore: Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Sabrina Fraire

Matricola: 2012802

Anno accademico 2022/2023

Indice

Indice.....	1
Abstract	3
Capitolo 1 Introduzione.....	4
Capitolo 2 Metodi.....	7
2.1. Selezione degli studi	7
2.2. Qualità degli studi	7
Capitolo 3 Risultati.....	9
3.1. Selezione e inclusione degli studi.....	9
3.2. Caratteristiche degli studi inclusi.....	9
3.3. Qualità degli studi	9
Capitolo 4 Discussione.....	12
4.1. Percezione del movimento biologico.....	15
4.2. Memoria di lavoro.....	16
4.3. Percezione di stimoli uditivi	19
4.4. Interferenza affettiva	20
4.5. Anticipazione e ottenimento della ricompensa	24
4.6. Percezione delle espressioni facciali.....	25
4.7. Memoria prospettica	28
4.8. Sress psicosociale.....	31
Capitolo 5 Limitazioni.....	33
Capitolo 6 Conclusioni	34
Riferimenti bibliografici.....	35

Abstract

Background: Il disturbo di personalità schizotipico (DSP) è caratterizzato da comportamenti bizzarri, pensiero ed eloquio eccentrici, esperienze percettive insolite. I tratti di personalità schizotipici sono considerati tali se non soddisfano i criteri del DSM per la diagnosi di DSP, e tuttavia ottengono punteggi definiti oltre una certa soglia nelle scale psicometriche della schizotipia.

Metodi: è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura per quanto riguarda il neuroimaging, secondo i seguenti criteri: (1) soggetti DSP o con tratti di personalità schizotipici (2) valutazione della risposta cerebrale in risposta ad un task (3) confronto diretto fra soggetti patologici o con tratti schizotipici e controlli.

Risultati: dei 756 risultati individuati, solo 10 soddisfacevano i criteri. I 10 studi includevano 175 controlli, 71 soggetti diagnosticati con disturbo di personalità schizotipico e 108 soggetti con tratti di personalità schizotipici. Le regioni emerse quali interessate da variazioni di attività neurale, se considerate nel confronto tra DSP e controlli sani, sono la corteccia e il giro frontale, il giro temporale e la corteccia cingolata.

Conclusioni: i risultati indicano che, se confrontati con soggetti sani, i pazienti con DSP mostrano attività incrementale o decrementale in determinate aree, oppure reclutano aree differenti per l'elaborazione degli stimoli socialmente rilevanti o che inducono uno stato di anticipazione e ottenimento della ricompensa. La principale limitazione agli studi della presente revisione sistematica è la numerosità del campione.

Capitolo 1

Introduzione

Il disturbo schizotipico di personalità (DSP) è definito, nel DSM-5, dai seguenti criteri: un pattern pervasivo di deficit sociali e interpersonali caratterizzato da disagio acuto e ridotta capacità riguardante le relazioni affettive, da distorsioni cognitive e percettive ed eccentricità di comportamento, che inizia entro la prima età adulta ed è presente in svariati contesti (APA, 2013). Tra i criteri diagnostici definiti dall'APA si individuano idee di riferimento; convinzioni strane o pensiero magico; esperienze percettive insolite, incluse illusioni corporee; pensiero ed eloquio strani; sospettosità o ideazione paranoide; affettività inappropriata o limitata; comportamento o aspetto strani, eccentrici o peculiari; nessun amico stretto o confidente, eccetto i parenti di primo grado; eccessiva ansia sociale (APA, 2013). Dei criteri sopracitati, per diagnosticare il disturbo è necessario che il soggetto ne presenti almeno cinque.

La prevalenza del disturbo si colloca tra lo 0,6 nei campioni norvegesi e il 4,6 in un campione di popolazione negli Stati Uniti, con una prevalenza stimata superiore nella popolazione generale (3.9), secondo il National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (APA, 2013).

Il DSP è stato studiato utilizzando tecniche di neuroimaging, poiché semplici disegni sperimentali possono efficacemente attingere dalla relativamente bassa complessità clinica di questa condizione (Gentili, Messerotti Benvenuti, Lettieri, Costa, e Cecchetti, 2018). In particolare, paradigmi tipici consistono nel misurare l'attività cerebrale di un soggetto impegnato in un compito cognitivo, tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI).

È necessario descrivere le principali problematiche della letteratura che interessano gli studi sul DSP. In primo luogo, la letteratura esistente presenta numerosi dati relativi alla schizofrenia. Il disturbo di personalità schizotipico condivide anomalie genetiche, cliniche e cognitive con la schizofrenia (Hur et al., 2016). Il profilo sintomatologico del disturbo sembra essere meno grave e, allo stesso tempo, simile a quello della schizofrenia (Kety et al., 1975; Siever and Davis, 2004; Dickey et al., 2005, citati da Koenigsberg et

al., 2005). Secondo Koenigsberg et al. (2005), sebbene i pazienti SPD non mostrino i classici sintomi psicotici come allucinazioni o delusioni, esibiscono maggiormente problemi cognitivi. Secondo Hur et al. (2016), le persone diagnosticate con schizofrenia mostrano deficit nella percezione del movimento biologico, cui sottostanno livelli di attivazione alterata nel solco temporale superiore posteriore. Ancora, gli studi di Hooker e Park (2002); Mitchell e Crow (2005); Huang et al. (2009); Bach et al. (2009a,b; 2008) (citati da Dickey et al., 2010), hanno mostrato che pazienti con diagnosi di schizofrenia hanno deficit nel processamento della prosodia, uno stimolo socialmente significativo incluso nella definizione di cognizione sociale. Ricerche hanno mostrato che il processamento della prosodia è legato al giro temporale superiore, solco temporale superiore, giro temporale mediano, corteccie frontali e parietali (Mitchell et al., 2003; van Rijn et al., 2005; Hesling et al., 2005; Beaucousin et al., 2006; Buchanan et al., 2000; Wildgruber et al., 2005, 2006, citati da Dickey et al., 2010). Inoltre, anomalie nel giro temporale superiore sono implicate nel processamento di toni puri, un elemento fondamentale di suoni complessi e linguaggio (Dickey et al., 2008). Le allucinazioni, che possono essere considerate errori nel processamento uditivo, sono state associate al giro temporale superiore (Dierks et al., 1999; Cleghorn et al., 1992, citati da Dickey et al., 2008), con una maggiore attivazione del giro temporale superiore durante le allucinazioni rispetto al discorso reale (David et al., 1996, citati da Dickey et al., 2008).

Vu et al. (2013) citano i lavori di Manoach et al. (2000); Callicott et al. (2003); Manoach (2003); Lee e Park (2005); Thermenos et al. (2005); Schneider et al. (2007); Kim et al. (2009), i cui studi di risonanza magnetica funzionale hanno investigato i correlati neurali della working memory in pazienti schizofrenici. Questi studi hanno evidenziato una ridotta attivazione della corteccia prefrontale nei pazienti con schizofrenia, se confrontati con i controlli, mentre altri riportavano un incremento dell'attivazione (Jonides et al. 1993; McCarthy et al. 1994, citati da Koenigsberg et al., 2005). Ancora, l'anedonia, cioè l'incapacità di fare esperienza del piacere, è una delle principali disfunzioni nella schizotipia (Blanchard et al., 2009; Chan et al., 2012; Meehl, 1962, citati da Yan et al., 2016) e, quando osservano immagini a valenza positiva, individui con elevati tratti di anedonia o schizotipia mostrano riduzione dell'attività neurale nella corteccia prefrontale mediale e la corteccia cingolata anteriore (Harvey et al., 2010, citati da Yan et al., 2016). Individui con anedonia mostrano anche ridotta attività neurale nelle regioni di discriminazione di espressioni facciali, come il giro superiore temporale destro e la

corteccia somatosensoriale sinistra (Germine et al., 2011, citato da Huang et al., 2013). Infine, individui con tratti di anedonia fisica mostrano, a differenza dei controlli e dei soggetti con aberrazione percettiva, un incremento nel rilascio della dopamina indotto dallo stress (Soliman et al., 2008, citato da Soliman et al., 2011). Al momento, poche ricerche si sono interessate allo studio dell'impatto delle emozioni sui processi attentivi di individui con schizofrenia o schizotipia (Mohanty et al., 2005).

I robusti dati presenti in letteratura riguardo i soggetti con schizofrenia rappresentano, da una parte, un vantaggio, poiché il DSP e la schizofrenia sono stati considerati tradizionalmente parte dello spettro della schizofrenia in base a dati epidemiologici (Kety et al., 1967; Kendler et al., 1993, citati da Dickey et al., 2008). D'altra parte, ricordiamo che, sebbene il disturbo schizotipico condivide molti aspetti con la schizofrenia, non può essere studiato in qualità di suo sostituto (Dickey et al., 2008). I soggetti schizotipici, ad esempio, non sono psicotici, sebbene siano suscettibili allo psicoticismo. Koenigsberg et al. sostengono, inoltre, che l'assenza di sintomi psicotici positivi, la quale potrebbe interferire con l'assessment di processi cognitivi, può essere un vantaggio metodologico, oltre alla mancata esposizione a neurolettici, nessuna precedente istituzionalizzazione, carenza nutrizionale o altri artefatti biomedici di malattie mentali gravi incontrati negli studi con pazienti schizofrenici (Koenigsberg et al., 2005).

Un ulteriore problema concernente gli studi sulla schizotipia riguarda il fatto che è stata spesso indagata la schizotipia psicométrica, cioè una popolazione non clinica con tratti di personalità schizotipici positivi o negativi, che si ritiene essere a elevato rischio di psicosi (Chapman et al., 1994, citati da Soliman et al., 2011) e, quindi, avere alcuni fattori di rischio biologici per la schizofrenia (Soliman et al., 2011). In funzione dei risultati già presenti in letteratura, è stato discriminato il DSP dalla schizofrenia, ed è stata condotta una revisione sistematica sugli studi che si sono interessati del disturbo schizotipico a un livello clinico o dei tratti di personalità schizotipici in soggetti sani.

L'obiettivo di questa revisione sistematica è di sintetizzare i lavori che hanno esaminato l'attività cerebrale elicitata da compiti cognitivi in individui con DSP o tratti di personalità schizotipici.

Capitolo 2

Metodi

2.1. Selezione degli studi

Sono stati considerati studi che valutassero la risposta cerebrale (in termini di variazione di segnale) di pazienti con DSP e controlli elicitati da differenti tipi di stimoli. A questo scopo, è stata condotta una ricerca sui database bibliografici PubMed e APA PsycNet, utilizzando la stringa di ricerca «Schizotypal or schizotypy or schizotypal personality disorder» AND «mri or brain imaging or fMRI». Tale ricerca è cominciata il 16 febbraio 2023 e la stringa di ricerca è riportata in Figura 1. Successivamente, è stato eseguito uno screening di tutti gli studi, a partire da titolo e abstract, selezionando quelli che rispettavano i seguenti criteri: (1) diagnosi di DSP secondo il DSM-IV o V; (2) presenza di tratti di personalità secondo precise scale di valutazione (e.g. Schizotypal Personality Questionnaire); (3) valutazione della risposta cerebrale attraverso l'impiego di risonanza magnetica funzionale; (4) confronto diretto fra soggetti patologici o con tratti schizotipici e controlli; (5) resoconto delle coordinate di questo confronto.

2.2. Qualità degli studi

Per lo scopo di questa revisione sistematica, è stata valutata la qualità degli studi nei seguenti termini: (1) la qualità della selezione del campione è stata valutata secondo (i) definizione del caso (i.e., il metodo utilizzato per selezionare gli individui con DSP o tratti di personalità schizotipici), (ii) selezione del gruppo di controllo (i.e., il metodo utilizzato per selezionare gli individui sani assegnati al gruppo di controllo), e (iii) la definizione di controlli (i.e., quali fossero i criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei controlli); (2) la qualità della riproducibilità è stata valutata considerando se i campioni fossero comparabili in termini di età e di altre variabili considerate nello studio; (3) se la qualità dell'esposizione fosse valutata in termini di (i) se i due gruppi fossero stati sottoposti alla stessa procedura sperimentale, (ii) se l'articolo descrivesse i drop-out, (iii) se l'effetto comportamentale fosse misurabile (e.g. risposta soggettiva allo stimolo in confronto ai controlli).

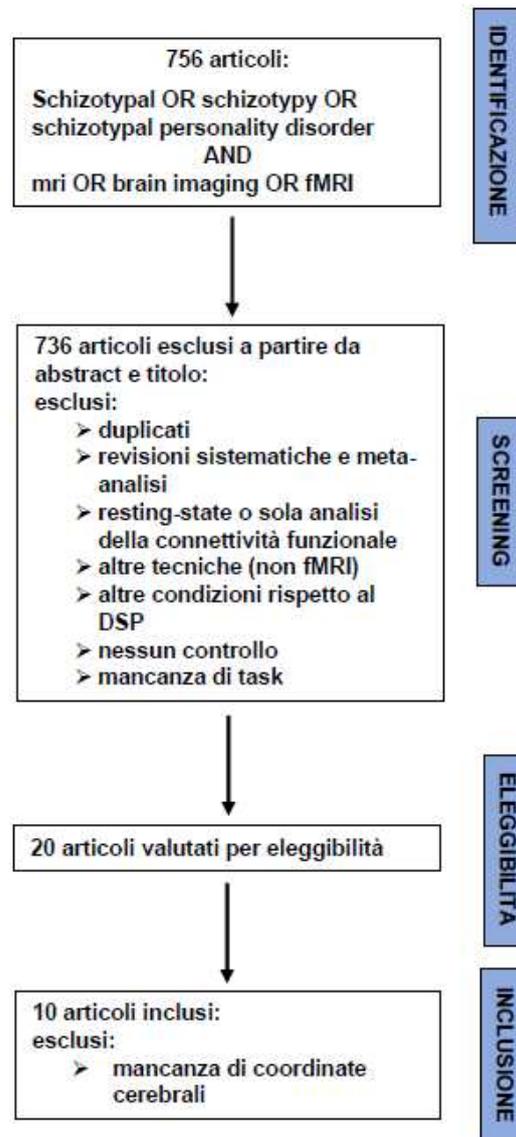


Figura n.1 Grafico del PRISMA che illustra il processo di selezione della presente revisione sistematica

Capitolo 3

Risultati

3.1 | Selezione e inclusione degli studi

La ricerca ha prodotto 756 risultati, 335 da APA PsycInfo e 421 da PubMed. A partire da questo pool di risultati, sono stati scartati gli studi su altre condizioni mentali o somatiche, ricerche senza gruppo di controllo o senza task, indagini sulla sola analisi funzionale, revisioni sistematiche o meta-analisi. Ulteriori studi sono stati scartati per le seguenti ragioni: (1) assenza di confronto diretto tra individui DSP o con tratti di personalità schizotipici e controlli; (2) assenza di coordinate cerebrali.

3.2 | Caratteristiche degli studi inclusi

I 10 studi includevano 175 controlli e 71 soggetti diagnosticati con disturbo di personalità schizotipico, dei cui controlli 109 erano uomini e 66 donne (Hur et al., 2016; Dickey et al., 2008; 2010; Koenigsberg et al., 2005; Vu et al., 2013), 108 soggetti con tratti di personalità schizotipici, di cui 60 uomini (Mohanty et al., 2005; Yan et al., 2016; Huang et al., 2013; Wang et al., 2014; Soliman et al., 2011), di cui 53 uomini. Di questi ultimi studi, 47 individui presentavano tratti “positivi” e 27 “negativi” (Mohanty et al., 2005; Yan et al., 2016; Soliman et al., 2011), mentre uno studio definiva i tratti positivi “aberrazione percettiva” e i tratti negativi “anedonia fisica” (Soliman et al., 2011).

Due studi hanno impiegato sia i ROI (*region of interest*) sia un’analisi *whole-brain*. Quattro studi hanno adottato esclusivamente i ROI e tre il solo approccio *whole-brain* (Tabella n.1). Tuttavia, nella presente revisione sistematica tali approcci non saranno trattati nello specifico.

3.3 | Qualità degli studi

Per quanto concerne l’assessment, sono stati utilizzati differenti criteri di valutazione del disturbo di personalità schizotipico o dei tratti di personalità: lo *Schizotypal Personality Questionnaire* (Hur et al., 2016), di cui anche la versione cinese (Yan et al., 2016; Huang et al., 2013; Wang et al., 2014); le interviste SCID e SCID-II (Dickey et al., 2008; 2010; Vu et al., 2013). In due casi, sono stati inclusi individui che soddisfacessero i criteri del DSM-IV per il DSP (Dickey et al., 2010). In un caso è stata utilizzata una batteria di

questionari, incluse le scale Chapman per la propensione alla psicosi (Mohanty et al., 2005). In uno studio sono state utilizzate le scale Chapman per l'Aberrazione Percettiva e l'Anedonia Fisica, oltre ad item distrattori dal *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2)* (Soliman et al., 2011). Un caso ha visto l'utilizzo delle Scale per l'Assessment di Sintomi Positivi (SAPS) e Negativi (SANS) (Hur et al., 2016). Infine, in uno studio sono state utilizzate, ai fini dell'assessment, la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)* e la *Structured Interview for Personality Disorders (SID-P)* (Koenigsberg et al., 2005).

Negli studi sono stati impiegati task che indagassero la variazione dell'attività cerebrale in risposta a: la percezione del movimento biologico (Hur et al., 2016); la percezione di tono e durata di stimoli uditivi (Dickey et al., 2008); la percezione della prosodia, attraverso lo *Speech Sound Perception Test (SSPT)* e il *Verbal Fluency task* (Dickey et al., 2010); task di memoria visuospatiale (Koenigsberg et al., 2005); compiti di memoria di lavoro, quali il *2-back working memory task* e lo *0-back task* (Vu et al., 2013); blocchi di parole a valenza positiva, negativa o neutra (Mohanty et al., 2005); il *Monetary Incentive Delay (MID)* task per gli aspetti di anticipazione e ottenimento della ricompensa (Yan et al., 2016); espressioni facciali che esprimevano felicità o neutralità (Huang et al., 2013); compiti di memoria prospettica (Wang et al., 2014); il *Montreal Imaging Stress Task (MIST)*, che induce elementi di incontrollabilità e minaccia sociale, per approfondire lo stress psicosociale dei soggetti (Soliman et al., 2011) (Tabella n.1).

Gli studi non hanno mostrato differenze significative nei dati demografici intergruppo, ad eccezione di due casi in cui sono stati riportati meno anni di istruzione da parte dei pazienti DSP rispetto ai controlli. Non sono stati menzionati dropout, tuttavia in uno studio tre partecipanti sono stati esclusi a causa di eccessivi movimenti del capo durante lo scanning. Su 10 studi, solamente uno non ha presentato la performance comportamentale.

Esperimento	Soggetti DSP				Controlli			Task o stimoli	Whole-brain o ROI
	n.	Tipo (DSP vs tratti)	M/F	età	n.	M/F	età		
Hur <i>et al.</i> , 2016	31	DSP	16/5	22.8 (± 3.8)	38	29/9	22.2 (± 2.5)	24 diverse sequenze point-light (PL) di movimento biologico che rappresentano azioni umane	entrambe
Dickey <i>et al.</i> , 2008	13	DSP	13/0	36.8 (± 10.8)	13	13/0	30.4 (± 11.4)	Stimoli variabili in tono e durata	ROI
Dickey <i>et al.</i> , 2010	16	DSP	13/3	39.1	13	9/4	35.2	Speech Sound Perception Test (SSPT) e Verbal Fluency task	ROI
Koenigsberg <i>et al.</i> , 2005	6	DSP	5/1	30 (± 4.9)	5	3/2	18.6 (± 2.6)	Task di memoria visuo-spaziale, adattato dal test carta-e-matita (Bollini <i>et al.</i> , 2000)	ROI
Vu <i>et al.</i> , 2013	15	DSP	13/2	38.9 (± 12.8)	16	11/5	32 (± 12)	2back visual working memory task e Dback continuous performance task	whole-brain
Mohanty <i>et al.</i> , 2005	17	Tratti di personalità schizotipici	12/5	19.1 (± 1.9)	17	7/10	20.5 (± 3.9)	Blocchi di parole a valenza positiva o negativa alternate a neutra	entrambe
Yan <i>et al.</i> , 2016	33	Tratti di personalità schizotipici	17/16	19.3 (± 1.19)	22	11/11	19.78 (± 0.8)	Monetary Incentive Delay (MID) task e valutazione soggettiva (valenza e arousal) durante le fasi anticipatoria e di ricompensa	ROI
Huang <i>et al.</i> , 2013	14	Tratti di personalità schizotipici	7/7	22.3 (± 2.1)	14	8/6	20.7 (± 0.46)	Task di riconoscimento emotivo di volti	entrambe
Wang <i>et al.</i> , 2014	19	Tratti di personalità schizotipici	10/9	19.37 (± 1.07)	22	12/10	19.68 (± 0.72)	Task di memoria prospettica	whole-brain
Soliman <i>et al.</i> , 2011	25	Tratti di personalità schizotipici	7/18	20.5 (± 1.4)	15	6/9	19.6 (± 0.9)	Montreal Imaging Stress Task (MIST)	whole-brain

Tabella n.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Capitolo 4

Discussione

I risultati degli studi che analizzano la variazione dell'attività cerebrale *task*-indotta in pazienti con disturbo di personalità schizotipica sono riassunti in Tabella n.2, che approfondisce l'attivazione delle aree cerebrali attraverso il confronto DSP>controlli sani, e viceversa. La Tabella n.3, invece, incrocia le aree cerebrali di cui si è notata attivazione o deattivazione con il numero degli studi in cui è menzionata la loro presenza. Gli studi possono essere così suddivisi: (1) percezione del movimento biologico; (2) memoria di lavoro o *working memory*, di cui visuo-spaziale; (3) percezione di stimoli uditivi, di cui: prosodia, tono e durata.

Al contrario, i 5 studi che indagano la variazione dell'attività cerebrale *task*-indotta in soggetti con soli tratti di personalità schizotipici non sono raggruppabili in alcuna macrocategoria. Tali studi approfondiscono i meccanismi neurali di: (1) interferenza affettiva; (2) anticipazione e ottenimento della ricompensa; (3) percezione delle espressioni facciali con differenti *cue* di interazione sociale; (4) memoria prospettica; (5) stress psicosociale.

esperimento	DSP vs CONTROLLI	corteccia				sistema limbico			altre aree	
		aree frontali	aree parietali	aree temporali	aree occipitali	giro del cingolo	ippocampo	amigdala		talamo
Hur et al., 2016	DSP > controlli	corteccia frontale mediale superiore bilaterale		giro temporale superiore destro		corteccia cingolata anteriore destra			striato dorsale, putamen, caudato	
	controlli > DSP					giro linguale e giro occipitale superiore	attivazione bilaterale del giro del cingolo			
Dickey et al., 2008	DSP > controlli	lobo parietale (condizione "durata", solo suoni devianti)		giro temporale superiore bilaterale (condizione "tono", solo suoni devianti), lobo temporale (condizione "durata", solo suoni devianti)						
	controlli > DSP					giro temporale superiore, bilaterale				
Dickey et al., 2010	DSP > controlli									
	controlli > DSP									
Koenigsberg et al., 2005	DSP > controlli	giro frontale medio	corteccia prestriata destra							
	controlli > DSP	corteccia prefrontale	corteccia premotoria	giro temporale						

		ventrale, giro frontale superiore sinistro, giro frontale inferiore posteriore sinistro	laterale sinistra e giro precentral e sinistro	superiore sinistro			
Vu et al., 2013	DSP > controlli						caudato, putamen, cervelletto sinistro nucleo accumbens
	controlli > DSP	giro frontale mediano sinistro	giro postcentrale sinistro	giro temporale superiore sinistro		cingolo posteriore sinistro	
Mohanty et al., 2005	DSP > controlli	giro frontale mediano destro, giro frontale inferiore destro				cingolato anteriore	giro paraippocampale, ippocampo destro
	controlli > DSP	giro frontale mediano sinistro		giro temporale inferiore destro giro temporale superiore sinistro	giro occipitale mediano destro		putamen sinistro e cervelletto sinistro
Yan et al., 2016	DSP > controlli						
Huang et al., 2013	controlli > DSP			giro temporale destro (condizione "elogio")		corteccia cingolata anteriore destra (condizione	
	DSP > controlli						
	controlli > DSP			giro temporale destro (condizione "colpa")		*"scomparsa mosaico" corteccia cingolata posteriore sinistra (condizione "colpa")	talamo ("scomparsa di felicità" in condizione "elogio")
Wang et al., 2014	DSP > controlli						
	controlli > DSP	giro frontale inferiore e giro frontale mediale					
Soliman et al., 2011	DSP > controlli					materia bianca accanto al giro del cingolo; giro del cingolo sinistro	giro paraippocampale sinistro
	controlli > DSP						amigdala sinistra
							caudato sinistro

Tabella n.2 Attivazione delle aree cerebrali, per ciascuno studio, con confronto DSP>controlli e controlli>DSP

	lateralizzazione	n° studi
Corteccia frontale mediale	sx	
	dx	
	bilaterale	1
Corteccia prefrontale ventrale	non specificato	
	sx	
	dx	
Giro frontale superiore	bilaterale	
	non specificato	1
	sx	1
Giro frontale mediano	dx	
	bilaterale	
	non specificato	3
Giro frontale inferiore	sx	1
	dx	1
	bilaterale	
Lobo parietale	non specificato	1
	sx	
	dx	
Corteccia prestriata	bilaterale	
	non specificato	1
	sx	
Corteccia premotoria	dx	
	bilaterale	
	non specificato	1
Giro precentrale	sx	1
	dx	
	bilaterale	
Giro postcentrale	non specificato	
	sx	1
	dx	
Lobo temporale	bilaterale	
	non specificato	
	sx	1
Giro temporale	dx	
	bilaterale	1
	non specificato	1
Giro linguale	sx	3
	dx	2
	bilaterale	1
Giro occipitale	non specificato	
	sx	1
	dx	1
Corteccia cingolata	bilaterale	
	non specificato	1
	sx	3
Giro paraippocampale	dx	2
	bilaterale	2
	non specificato	
Amigdala	sx	1
	dx	1
	bilaterale	

Striato	non specificato	
	sx	
	dx	
Putamen	bilaterale	
	non specificato	1
	sx	1
Caudato	dx	
	bilaterale	
	non specificato	2
Nucleo accumbens	sx	
	dx	
	bilaterale	
Talamo	non specificato	1
	sx	
	dx	
Cervelletto	bilaterale	
	non specificato	1
	sx	2
	dx	
	bilaterale	
	non specificato	

Tabella n.3 Numero di aree cerebrali di cui si è rilevata variazione nell'attività

4.1. Percezione del movimento biologico

Uno dei criteri diagnostici del DSP sono le convinzioni strane e il pensiero magico. Ad esempio, individui con DSP attribuiscono agentività e mentalizzazione a esseri non viventi (Gray, Jenkins, Heberlein, Wegner, 2011, citati da Hur et al., 2016). L'iperattivazione alla percezione del movimento biologico può essere un'espressione di una tale modalità di pensiero: la loro percezione al movimento biologico coinvolge la corteccia prefrontale e lo striato, implicati nel circuito della ricompensa. Quindi, gli stimoli osservati durante il *task* possono provocare una sensazione anormale di animazione e mentalizzazione e, quindi, possono permeare tali stimoli con valore di ricompensa (Hur et al., 2016).

Al contrario, le aree cerebrali che mostrano una ridotta attivazione ai movimenti biologici in individui con SPD sono il giro linguale, il giro occipitale superiore e il giro del cingolo bilaterale. Il giro linguale è specifico per la rilevazione di velocità e direzione del movimento; il giro occipitale superiore è coinvolto nell'osservazione di movimenti significativi (Grezes, 1998, citato da Hur et al., 2016); infine, il giro del cingolo è un'area cruciale del controllo esecutivo della percezione, specialmente per la detezione di errori e il monitoring (Carter et al., 1998, citati da Hur et al., 2016). Gli autori di questo studio concludono che forse gli individui con disturbo di personalità schizotipico hanno usato, durante lo svolgimento del *task*, risorse minime per percepire il movimento biologico (Hur et al., 2016).

Gli autori concludono affermando che i risultati dello studio possono caratterizzare l'interazione tra un alterato circuito della ricompensa e il modo bizzarro di percepire e fare esperienza di stimoli sociali osservato negli individui con DSP, la cui condizione può isolarli dalle interazioni quotidiane (Hur et al., 2016).

4.2. Memoria di lavoro

Lo studio di Koenigsberg et al. (2005) indaga la variazione dell'attività neurale durante un *task* di memoria visuospatiale. Tale compito consisteva nel ricordare la collocazione di tre punti e, poi, di rispondere su un display, in cui un punto era presentato e il soggetto doveva premere un pulsante, per indicare se la collocazione del punto attuale era apparsa nel precedente pattern di tre punti. Lo studio ha dimostrato che, durante le fasi di codifica e mantenimento, i soggetti sani mostrano un incremento del segnale BOLD nella corteccia prefrontale ventrale destra, mentre, se confrontati con i soggetti sani, i pazienti con DSP mostrano ridotta attivazione durante la fase di mantenimento in aree associate alla *working memory*, ad esempio il giro frontale superiore e inferiore (Koenigsberg et al., 2005). Dal momento che i pazienti non differivano nella performance rispetto ai controlli, ciò suggerisce che qualche area alternativa ha processato l'informazione, se questa non è stata processata dalla corteccia prefrontale: a questo proposito, sono state rilevate il giro frontale mediale e la corteccia prestriata destra. È interessante notare come, se confrontati con i pazienti con DSP, i controlli mostrano un'attivazione del giro temporale superiore sinistro. Il giro temporale superiore è noto per essere implicato nella *working memory* verbale (ad esempio, Buchsbaum, Hickok, Humphries, 2001, citati da Koenigsberg et al. 2005). Gli autori riportano un certo numero di limitazioni al loro studio, di cui viene menzionato il campione ristretto, che limita la generalizzazione e la potenza dello studio, ciò potendo spiegare il fallimento nell'individuare il coinvolgimento di altre regioni nella *working memory* spaziale riportate in letteratura (Koenigsberg et al., 2005).

Lo studio di Vu e colleghi (2013) ha rilevato che, per lo *Oback task* (in cui i soggetti erano istruiti a premere un pulsante se il carattere era una X, oppure un altro pulsante se si trattava di un carattere differente), c'è stata una differenza tra i due gruppi del tipo controlli>DSP, dovuta a un'attivazione maggiore *task*-indotta del giro postcentrale sinistro nel gruppo di controllo (Vu et al., 2013).

Analogamente, nella condizione *2back* > *0back* (nella condizione *2back*, i soggetti erano istruiti a premere un pulsante se la lettera mostrata era la stessa di quella presentata due volte prima, mentre un altro pulsante se si trattava di qualsiasi altra lettera), la differenza di attivazione controlli>DSP nel cingolato posteriore sinistro era anche dovuta ad una maggiore attivazione nei controlli (Vu et al., 2013). Il ruolo della corteccia cingolata nella cognizione è ancora ampiamente dibattuto.

Le differenze controlli>DSP nel giro temporale superiore/insula e nel giro frontale medio erano dovute a un'attivazione *task*-indotta nei controlli sani e ad una deattivazione *task*-indotta nei soggetti SPD, o quantomeno a nessuna attivazione *task*-indotta (Vu et al., 2013).

I due gruppi non differivano nelle misure comportamentali di accuratezza, risposta o tempo di reazione per entrambi i compiti (Vu et al., 2013).

Mentre i risultati comportamentali in questo studio sono coerenti con lo studio fMRI di Koenigsberg et al. sulla memoria di lavoro in soggetti DSP, che neppure ha mostrato differenze significative nelle prestazioni tra controlli e DSP, i risultati dell'attivazione generalmente differiscono, probabilmente a causa di differenze metodologiche, tra cui compito, tecniche di imaging, dimensione del campione, e analisi (Koenigsberg et al., 2005, citati da Vu et al., 2013).

Tuttavia, una scoperta comune è stata la ridotta attivazione del giro temporale superiore: Koenigsberg et al. (2005) hanno trovato una ridotta attivazione in DSP del giro temporale superiore sinistro durante il periodo di ritenzione di un compito di memoria di lavoro visuospatiale. In altri studi di fMRI, che verranno approfonditi nei paragrafi seguenti, Dickey et al. (2008) hanno riscontrato un aumento dell'attivazione del giro temporale superiore in SPD durante un paradigma di *mismatch negativity* uditivo, ma una diminuita attivazione del giro temporale superiore durante l'elaborazione della prosodia (Dickey et al., 2010, citati da Vu et al., 2013). Pertanto, il giro temporale superiore è una regione altamente coinvolta nel disturbo di personalità schizotipico, sebbene il suo ruolo necessiti di ulteriori approfondimenti (Vu et al., 2013).

Da una prospettiva più ampia, i risultati generali in questo studio sono in linea con altri che suggeriscono che i pattern di reclutamento delle regioni cerebrali nel DSP differiscono da quelli nei soggetti sani, e ulteriori ricerche potrebbero far luce sulle attivazioni, disattivazioni, e allocazione delle risorse neurali alla base del reclutamento differenziale (Vu et al., 2013).

Da una prospettiva DSP>controlli, si è osservato che i soggetti con DSP attivavano maggiormente caudato, putamen e cervelletto sinistro. Caudato e putamen sono entrambi coinvolti nei compiti di memoria visuospatiale. In particolare, il caudato media la partecipazione del sistema motorio nella performance dei compiti di memoria spaziale, specialmente quando gli stimoli possono essere codificati in un frame di riferimento egocentrico (Postle e D'Esposito, 2003). Analogamente, il cervelletto è implicato nello svolgimento di *task* di memoria di lavoro (e.g. Durisko e Fiez, 2010). È interessante notare la maggiore attivazione del nucleo accumbens nei controlli. Il nucleo accumbens gioca un ruolo significativo nei processi aversivi, motivazionali, di ricompensa e rinforzo dell'azione.

La mancanza di risultati nelle regioni prefrontali in questo studio è coerente con i risultati che indicano come i soggetti DSP siano in grado di reclutare regioni del cervello, normalmente non reclutate, per determinate funzioni cognitive (Buchsbaum et al., 1997a; Kirrane e Siever, 2000; Siever et al., 2002; Dickey et al., 2010, citati da Vu et al., 2013). Inoltre, è plausibile che il reclutamento differenziale delle risorse neurali e il risparmio di quelle frontali possa contribuire alla capacità dei soggetti SPD di eseguire compiti in modo analogo ai controlli (Kirane e Siever, 2000; Hazlett et al., 2012, citati da Vu et al., 2013) o possano addirittura contribuire alla protezione degli stessi soggetti DSP dalla psicosi (Siever e Davis, 2004; Fervaha e Remington, 2013, citati da Vu et al., 2013).

Una limitazione dello studio è la piccola dimensione del campione, ancora più piccola a causa dell'esclusione di soggetti di cui mancavano dati comportamentali: un campione più consistente migliorerebbe la potenza e la generalizzabilità di questi risultati (Vu et al., 2013). In conclusione, questo studio fornisce prove che, rispetto ai controlli sani, soggetti, gli individui con DSP possono raggiungere prestazioni di memoria di lavoro comparabili, ma che fanno emergere differenze, a livello di attivazione neurale funzionale, riconducibili sia all'attivazione sia alla deattivazione *task*-indotta (Vu et al., 2013). Pertanto, i soggetti con DSP non stavano semplicemente mostrando più o meno attivazione di regioni cerebrali simili; in alcuni casi, i pattern di attivazione erano completamente diversi (Vu et al., 2013). Questi risultati suggeriscono che le differenze di attivazione cerebrale funzionale dovrebbero essere considerate da una prospettiva di rete dinamica, piuttosto che da una prospettiva di lesione, e che le differenze possono essere più sottili e sfumate di quelle notate nella letteratura sulla schizofrenia (Vu et al., 2013).

Vu e colleghi concludono il loro report menzionando la possibilità di futuri studi che analizzino la connettività funzionale, anche durante il *resting state*, per far luce sulle differenze fra i network. Infine, ricerche future sui processi cognitivi in individui con DSP potrebbero chiarire i correlati neurali delle vulnerabilità degli individui con questo disturbo, e allo stesso tempo i fattori protettivi rispetto alla psicosi (Vu et al., 2013).

4.3. Percezione di stimoli uditivi

Gli studi in analisi sul processamento di stimoli uditivi sono di Dickey et al. (2008, 2010). Nel primo studio in analisi (Dickey et al., 2008), l'esperimento consisteva di due condizioni: la condizione "tono", in cui il tono degli stimoli devianti era di 2000 Hz, rispetto al tono standard di 200 Hz, dove entrambi i suoni duravano 200 ms; la condizione "durata", in cui il tono standard durava 50 ms e il tono deviante 200 ms, dove entrambi i suoni erano a 500 Hz. Il principale risultato di questo studio è stato l'incremento di attivazione bilaterale del giro temporale superiore in soggetti con DSP, se confrontati con i controlli, mentre ascoltavano suoni devianti, indipendentemente dal fatto che la devianza fosse nel tono o nella durata (Dickey et al., 2008). Complessivamente, in nessuna delle regioni del cervello i soggetti di controllo attivavano maggiormente alcuna regione cerebrale rispetto ai soggetti con DSP (Dickey et al., 2008). Questi risultati suggeriscono che i soggetti con DSP, confrontati con i controlli, avevano un processamento inefficiente o iper-reattivo di due dei più semplici aspetti degli stimoli sensoriali uditivi (Dickey et al., 2008). Il giro temporale superiore, infatti, elabora gli aspetti più basilari degli stimoli uditivi (Dickey et al., 2010). Eppure, gli individui con DSP hanno sfruttato più regioni cerebrali, quali, come si è visto nello studio, il lobo temporale e parietale.

D'altra parte, Dickey et al. (2010) hanno rilevato che, nel processamento della prosodia di frasi semanticamente neutre in lingua inglese (ad esempio: "*The flower is yellow*", "Il fiore è giallo") a contenuto emotivo felice, triste, sarcastico e neutro, entrambi i gruppi attivavano il giro temporale superiore: i controlli sani attivavano piccole regioni, non utilizzate dal SPD, del giro temporale superiore bilaterale (Dickey et al., 2010). I controlli sani dimostravano anche risposte comportamentali particolarmente nel STG destro, lateralizzazione non osservata nei soggetti con DSP (Dickey et al., 2010). Va sottolineato che c'è una specializzazione destra per l'interpretazione della prosodia (Dickey et al., 2010). Dato che i soggetti SPD esibiscono un certo "impoverimento affettivo" e soffrono

di deficit sociali e linguistici, Dickey e colleghi hanno originariamente ipotizzato che i soggetti SPD, in quanto gruppo, avrebbero performato male nel *task* di identificazione della prosodia (Dickey et al., 2010). Tuttavia, questa ipotesi non è stata comprovata: come gruppo, i soggetti con DSP hanno avuto uguale punteggio ai controlli sani, sebbene la performance comportamentale non sia stata uniforme nei soggetti con DSP (Dickey et al., 2010). In conclusione, in questo studio, come ipotizzato, l'identificazione prosodica necessitava dell'utilizzo del giro temporale superiore in entrambi i gruppi (Dickey et al., 2010). Tuttavia, soggetti con DSP erano meno "efficienti" nella loro abilità di processare la prosodia: i controlli hanno dimostrato uno stretto accoppiamento tra attivazione corticale del giro temporale superiore e performance, specialmente a destra, mentre i soggetti con DSP no.

Il punto di forza di questi due studi è l'impiego di individui con DSP non in trattamento con antipsicotici. Tuttavia, le principali limitazioni sono: il contenuto numero di soggetti nel primo studio analizzato, il quale può produrre risultati meno solidi (Dickey et al., 2008); nel secondo studio analizzato, gli effetti di genere specificamente nel processamento dell'affetto vocale (Schirmer et al., 2004, citati da Dickey et al., 2010; le registrazioni vocali utilizzate non sono state fatte da attori professionisti, che alcuni argomentano essere preferibili (Dickey et al., 2010). Infine, molte correlazioni esplorative sono state effettuate e il livello alfa per determinare la significatività non è stato corretto. Perciò, le conclusioni fatte in quei casi devono essere interpretate con cautela entro il contesto (Dickey et al., 2010).

4.4. Interferenza affettiva

Lo studio di Mohanty et al. (2005) ha analizzato la variazione dell'attività cerebrale durante lo svolgimento di un compito Stroop emozionale. Il compito Stroop emozionale consiste nell'attribuire il colore di una parola a contenuto neutro (ad esempio, "sedia") oppure emotivo (ad esempio, "omicidio"), scritta in un certo colore (ad esempio, "rosso"), il più rapidamente possibile. I risultati riportano che il gruppo schizotipia ha mostrato ridotta attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra ed elevata attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale destra. Sono state rilevate anche consistenti alterazioni dell'attività di nucleo accumbens, ippocampo, amigdala e gangli della base. La corteccia prefrontale dorsolaterale è coinvolta nel sostenere l'attenzione selettiva in presenza di distrattori emotivamente avversi e non emotivi ed è anche sensibile alle

manipolazioni di intensità degli stimoli (Compton et al., 2003, citati da Mohanty et al.). Inoltre, l'attività della corteccia prefrontale dorso-laterale legata alla memoria di lavoro può essere influenzata da variabili affettive (Gray, Braver, & Raichle, 2002; Perlstein, Elbert, & Stenger, 2002, citati da Mohanty et al.). La letteratura documenta differenze interemisferiche nell'attività della corteccia prefrontale in funzione della valenza emotiva. In questo studio, i partecipanti si sono occupati in modo selettivo degli aspetti rilevanti per il compito in presenza di distrattori emotivamente avversi o di natura non emotiva: il gruppo schizotipico ha mostrato attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale più a sinistra che a destra per le parole negative (Mohanty et al., 2005). Prove da studi fMRI e tomografia a emissione di positroni indicano che durante le attività di memoria di lavoro verbale, l'attività prefrontale tende ad essere lateralizzata a sinistra (Cabeza & Nyberg, 2000, citati da Mohanty et al.). In particolare, l'attività cerebrale inferiore sinistra riflette un'elaborazione più specifica per il compito Stroop (Taylor, Kornblum, Lauber, Minoshima e Koeppel, 1997). Allo stesso modo, stimoli Stroop a valenza emotiva negativa attivano la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (Compton et al., 2003, citati da Mohanty et al.). Alla luce di questi risultati, l'attività diminuita della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra nel gruppo schizotipico può essere interpretata come un mancato pieno coinvolgimento di processi esecutivi ottimali che portano a una maggiore interferenza da parte di stimoli emotivi sul compito (Mohanty et al.). La corteccia prefrontale destra è stata implicata in vigilanza e risposta alla minaccia (Nitschke, Heller e Miller, 2000, citati da Mohanty et al.).

Pertanto, l'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale destra aumentata nel gruppo schizotipico suggerisce un'attenzione esagerata agli stimoli negativi anche se sono irrilevanti nel compito.

Il campione di schizotipia mostrava anche più attivazione nel giro frontale inferiore destro, che numerosi studi hanno dimostrato essere fondamentale per inibire l'elaborazione di stimoli irrilevanti o interferenti (e.g., Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002; Garavan, Ross e Stein, 1999; Konishi, Nakajima, Uchida, Sekihara e Miyashita, 1998, citati da Mohanty et al.). Nei risultati dello studio, l'aumento dell'attività del giro frontale inferiore destro nella schizotipia può indicare uno sforzo maggiore per inibire l'interferenza di stimoli emotivi, al fine di ottenere una prestazione normale (Mohanty et al., 2005).

Ulteriori interessanti riscontri sono emersi per le regioni costituenti il circuito ventrale limbico corticale-dei gangli della base, che si crede svolgere un ruolo cruciale nell'interazione e nell'integrazione dei processi cognitivi affettivi (Mohanty et al., 2005). Disfunzioni in qualsiasi componente di questo circuito potrebbe contribuire ai sintomi della schizofrenia (Grace & Moore, 1998, citati da Mohanty et al.). Si ritiene che l'amigdala sia centrale per la valutazione emotiva di stimoli sensoriali legati alla paura e alla minaccia (LeDoux, 1995; vedere Zald, 2003, per la revisione), mentre l'ippocampo media gli aspetti contestuali della valutazione emotiva (Grace & Moore, 1998; Kim & Fanselow, 1992; RG Phillips & LeDoux, 1992, citati da Mohanty et al., 2005). Input anomali da queste strutture limbiche allo striato ventrale si pensa giochino un ruolo importante nei sintomi psicotici (ad esempio, Bogerts, 1997; Weinberger e Lipska, 1995, citati da Mohanty et al.).

Gli individui con tratti schizotipici hanno mostrato una maggiore attivazione nei gangli della base e nel cervelletto rispetto ai partecipanti di controllo. Alcune di queste regioni possono contribuire all'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale e alle connessioni limbiche ventrali (Mohanty et al., 2005).

Il cervelletto e le sue connessioni con la corteccia prefrontale sono implicati in anomalie del pensiero nella schizofrenia (Andreasen et al., 1996, 1999; Andreasen, Paradiso, & O'Leary, 1998, citati da Mohanty et al., 2005). Più specificamente, una coordinazione fluida dell'attività motoria e del pensiero comporta un feedback rapido tra corteccia cerebrale e cervelletto mediato dal talamo, e la sua interruzione è un deficit fondamentale della schizofrenia chiamato "dismetria cognitiva" (Andreasen et al., 1996, 1998, 1999, citati da Mohanty et al.).

I risultati osservati in questo studio riguardanti il cervelletto laterale suggeriscono che l'affetto negativo, o la distrazione che può fornire un'attività cognitiva rilevante per il *task*, può accrescere la dismetria cognitiva (Mohanty et al., 2005).

Un'altra scoperta interessante nel presente studio ha coinvolto il cingolo anteriore, una regione che svolge un ruolo importante nell'elaborazione emotiva e cognitiva (Mohanty et al., 2005). Sia il gruppo schizotipico che i controlli hanno mostrato maggiore attività nel cingolo anteriore rostrale-ventrale per le parole negative rispetto a quelle neutre. Questo risultato è coerente con la letteratura che ha mostrato che il cingolo anteriore rostrale-ventrale è attivato da compiti legati agli affetti, incluso il compito di Stroop emozionale (e.g., Shin et al., 2001; Whalen et al., 1998; per la revisione, vedi Bush, Luu e Posner,

2000, citati da Mohanty et al., 2005). La suddivisione dorsale ha dimostrato di svolgere un ruolo importante in una varietà di funzioni cognitive, inclusa la selezione della risposta, il monitoraggio della competizione, il rilevamento degli errori e la memoria di lavoro (Mohanty et al., 2005). Al contrario, la suddivisione rostrale-ventrale (denominata “suddivisione affettiva” da Bush et al., 2000, citati da Mohanty et al., 2005) è coinvolta nella valutazione della salienza delle informazioni emotive e nella regolazione delle risposte emozionali. La suddivisione rostrale-ventrale è collegata ad amigdala, nucleo accumbens, ipotalamo, ippocampo e corteccia orbitofrontale (Devinsky, Morrell e Vogt, 1995, citati da Mohanty et al., 2005). Ricercatori hanno ipotizzato che il cingolo rostrale-ventrale regoli altre regioni del cervello coinvolte in risposta a minacce, come ad esempio l'amigdala (ad esempio, Shin et al., 2001, citati da Mohanty et al., 2005). Nei dati attuali, entrambi i gruppi attivavano il cingolo rostrale-ventrale durante l'elaborazione emotiva di stimoli negativi, indicando un processo di regolazione. Tuttavia, rispetto con il gruppo di controllo si è attivato anche il gruppo schizotipico attivavano amigdala e ippocampo e disattivavano il nucleo accumbens (tutti collegati al cingolo anteriore rostrale-ventrale), suggerendo una incapacità di coinvolgere pienamente i processi normativi ottimali, un possibile meccanismo attraverso il quale gli stimoli emotivi interrompono il funzionamento cognitivo (Mohanty et al., 2005).

Gli autori concludono la discussione dei risultati riflettendo sul fatto che ci sia poca ricerca che esamini l'impatto dell'emozione sul processo di attenzione in individui con schizotipia o schizofrenia. Lo studio di neuroimaging effettuato dagli autori è il primo che esamina tale processo in una popolazione a rischio (Mohanty et al., 2005). Uno dei punti di forza di questa analisi è il reclutamento di soggetti non medicati con antipsicotici, i quali agiscono sulle regioni limbiche (Mohanty et al., 2005). Inoltre, le prestazioni cognitive degli individui con schizotipia sono meno probabili di essere confuse o compromesse dalle spesso sostanziali carenze di motivazione, comprensione del compito e prestazioni del compito associate al processo di malattia, alla medicazione antipsicotica e all'ospedalizzazione (Mohanty et al., 2005). Sebbene ci siano state più somiglianze che differenze nell'attivazione cerebrale regionale osservata per individui schizotipici con sintomi positivi e partecipanti di controllo, la maggior parte delle differenze nelle varie regioni osservate supportava (a) la continuità tra questo campione di non pazienti e parte della letteratura sulla schizofrenia, (b) il circuito neurale proposto per giocare un ruolo

centrale nella schizofrenia, e (c) fattori emotivi in compiti potenzialmente cognitivi che influenzano sostanzialmente i pattern cerebrali regionali (Mohanty et al., 2005).

4.5. Anticipazione e ottenimento della ricompensa

Nel *Monetary Incentive Delay task*, un *cue* indica ai partecipanti a quanto ammonta una somma di denaro che avranno l'opportunità di ricevere dopo aver risposto a un target, ed essi ricevono un feedback immediato sull'ottenimento della ricompensa (Zeng et al., 2022).

Nello studio di Yan e colleghi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'attivazione cerebrale durante l'anticipazione o l'ottenimento di guadagni/perdite tra il gruppo schizotipico nel suo complesso e il gruppo di controllo (Yan et al., 2016).

Coerentemente con l'ipotesi formulata dagli autori, è stato osservato che il gruppo SN (schizotipia negativa) differiva dal gruppo SP (schizotipia positiva) nell'attivazione della giro amigdalano-ippocampale sinistro durante l'ottenimento di ricompense, il che supporta l'ipotesi che esistano psicopatologie e disfunzioni emotive distinte nella schizotipia positiva e negativa (Kwapil et al., 2012; Loas et al., 2014; Wang et al., 2012, citati da Yan et al., 2016), mentre non c'è stata alcuna differenza significativa nell'attivazione cerebrale tra il gruppo con SP e i controlli (Yan et al., 2016). Precedenti meta-analisi suggeriscono un'attività amigdalare ridotta nel processamento emotivo nella schizofrenia (Anticevic et al., 2012; Yan et al., 2015, citati da Yan et al., 2016).

Per quanto riguarda l'anticipazione di guadagni, sono state osservate attivazioni attenuate dello striato ventrale sinistro nei soggetti SN rispetto ai controlli (Yan et al., 2016). Gli autori riportano le conclusioni osservate in due meta-analisi, le quali asseriscono che sia lo striato ventrale che quello dorsale potrebbero essere il substrato neurale sottostante il deficit del piacere anticipatorio nella schizofrenia (Radua et al., 2015; Yan et al., 2015, citati da Yan et al., 2016). Loas et al. (2014) hanno osservato che la dimensione negativa della schizotipia è caratterizzata sia da deficit del piacere anticipatorio che di quello consumatorio (Loas et al., 2014, citati da Yan et al., 2016). I nostri risultati suggeriscono che la ridotta attivazione dello striato ventrale durante l'anticipazione della ricompensa potrebbe essere specificamente associata alla dimensione negativa della schizotipia. Gli autori ritengono, dunque, che la dimensione negativa della schizotipia possa condividere substrati neurali con la schizofrenia e, quindi, rappresentare la popolazione a rischio di sviluppare la schizofrenia (Yan et al., 2016). All'interno del gruppo SN, inoltre, sono state

riscontrate interessanti correlazioni positive significative tra la gravità dell'anedonia sociale e l'attività dell'insula anteriore destra durante l'anticipazione della ricompensa: l'incremento di attività nell'insula potrebbe svolgere un ruolo nel compensare la ridotta attività dello striato ventrale durante l'anticipazione della ricompensa negli individui SN. Non essendo stata osservata alcuna alterazione dell'attivazione prefrontale e della corteccia cingolata anteriore durante l'ottenimento di ricompense in entrambi i gruppi SP e SN, e svolgendo tali aree un ruolo chiave nell'aumentare l'attività nel sistema limbico durante l'elaborazione affettiva passiva, si è ipotizzato che l'insufficiente coinvolgimento del sistema limbico durante il consumo di ricompense possa riflettere un fallimento della corteccia prefrontale e della corteccia cingolata anteriore nell'aumentare l'attività limbica nei soggetti con schizotipia (Yan et al., 2016).

Gli autori hanno osservato che gli individui con schizotipia positiva mostravano un'attività potenziata della corteccia prefrontale ventrolaterale destra rispetto ai controlli durante l'anticipazione della ricompensa. Studi precedenti hanno riportato un'attività prefrontale esagerata durante l'elaborazione emotiva in popolazioni ad alto rischio familiare per la psicosi (de Leeuw et al., 2015; Li et al., 2012; Myin-Germeys and van Os, 2007; van Buuren et al., 2011, citati da Yan et al., 2016). Poiché esistono evidenze che la corteccia prefrontale ventrolaterale regoli l'attività nel sistema limbico e mesolimbico (Harvey et al., 2010; Tupak et al., 2014, citati da Yan et al., 2016), è possibile che l'iperattivazione della corteccia prefrontale nei soggetti con schizotipia positiva sia correlata a un coinvolgimento dello striato ventrale, dell'insula, del talamo e del putamen durante l'anticipazione della ricompensa.

Tra le limitazioni di questo studio, gli autori menzionano la piccola dimensione del campione, che potrebbe limitare la potenza statistica dello studio stesso (Yan et al., 2016).

4.6. Percezione delle espressioni facciali

Nello studio di Huang et al. (2016), i soggetti hanno performato un *task* il cui design prevedeva tre condizioni di interazione: espressioni facciali dinamiche (comparsa vs scomparsa di felicità vs mosaico); indizi di interazione sociale, sotto forma di domande di “colpa” ed “elogio”, in lingua inglese; ad esempio, per la condizione “elogio”, la domanda poteva essere: *How could you dance so well?* (“Come sei riuscito a ballare così bene?”); mentre, per la condizione “colpa”, un esempio di domanda era: *How could you be so rude?* (“Come hai potuto essere così maleducato?”). Infine, la terza condizione era

quella di gruppo, cioè individui con tratti schizotipici vs individui senza tali tratti (Huang et al., 2013).

Secondo i risultati dell'imaging, la condizione di comparsa della felicità ha attivato il giro fusiforme, il lobo occipitale e il talamo nell'emisfero destro, mentre la condizione di scomparsa della felicità ha attivato il giro fusiforme bilateralmente e il giro frontale medio destro. L'attivazione del giro fusiforme è associata all'elaborazione dei volti (Lopez-Ibor et al., 2008; Natu et al., 2011, citati da Huang et al., 2013) e l'attivazione del talamo destro è associata all'elaborazione delle emozioni (Domes et al., 2009; Nomura et al., 2003, citati da Huang et al., 2013), in particolare all'elaborazione della ricompensa (Helfinstein et al., 2012, citati da Huang et al., 2013). In questo studio, i partecipanti hanno disattivato maggiormente, sia nella condizione di scomparsa che nella condizione di comparsa della felicità, la corteccia cingolata posteriore bilaterale. La letteratura non ha ancora approfondito in maniera esaustiva il ruolo della corteccia cingolata posteriore, rispetto a quello della corteccia cingolata anteriore (Huang et al., 2013). Si è scoperto, tuttavia, che il giro del cingolo posteriore è coinvolto nella rappresentazione di informazioni sugli altri, elaborate internamente (Lieberman, 2007, citato da Huang et al., 2013).

In questo studio, gli indizi di "lode" hanno attivato più degli indizi di "colpa" regioni come il giro paraippocampale destro, l'insula destra, il talamo destro e il lobo parietale superiore destro, così come in aree subcorticali, aree associate all'elaborazione emotiva della felicità in studi precedenti (Domes et al., 2009; Rahko et al., 2010; Ramnani and Miall, 2003, citati da Huang et al., 2013).

Quando l'espressione facciale felice era incongruente con il contenuto semantico della domanda, la maggior parte della corteccia frontale veniva attivata bilateralmente (Huang et al., 2013). La ricerca precedente ha scoperto che le regioni del cervello che monitorano il conflitto tra il contenuto semantico dell'emozione e la prosodia dell'emozione comprendono le aree prefrontali mediali (Wittfoth et al., 2010, citati da Huang et al., 2013), e che le regioni responsabili dell'elaborazione del conflitto emotivo sono distinte da quelle responsabili dell'elaborazione dell'affetto (Chiew e Braver, 2011, citati da Huang et al., 2013). In questo studio, sono state selezionate solo le regioni associate all'elaborazione delle emozioni come regioni di interesse. Quindi, era più probabile che il giro frontale inferiore fosse responsabile di gestire l'informazione emotiva incongruente con diversi segnali sociali (Huang et al., 2013). Ricerche precedenti hanno dimostrato che il giro frontale inferiore è correlato alla capacità di comprendere lo stato emotivo degli

altri (Hooker et al., 2010, citati da Huang et al., 2013): è più difficile comprendere lo stato emotivo degli altri, soprattutto quando la loro reazione è contraria alle proprie aspettative. Questo potrebbe essere il motivo per cui il giro frontale inferiore è stato più attivato nella condizione incongruente rispetto a quella congruente (Huang et al., 2013).

Analisi comportamentali della letteratura hanno suggerito che gli individui con tratti schizotipici hanno un funzionamento sociale ridotto (McCleery et al., 2012, citati da Huang et al., 2013), riportano problemi nel loro rapporto con il piacere (Yan et al., 2011, citati da Huang et al., 2013) e possono avere problemi nell'espressione emotiva (Dickey et al., 2011, citati da Huang et al., 2013). Lo studio riporta il risultato che gli individui con tratti schizotipici hanno un meccanismo neurale differenziato nell'inibizione delle attività neurali durante l'elaborazione della scomparsa della felicità e dei *cue* di "colpa" (Huang et al., 2013). Gli autori hanno scoperto che gli individui con tratti schizotipici hanno disattivato meno degli individui senza tratti schizotipici la corteccia cingolata anteriore destra nella condizione di scomparsa della felicità, una regione cruciale per l'elaborazione del piacere (Kringelbach e Berridge, 2009, citati da Huang et al., 2013). Una minore disattivazione della corteccia cingolata anteriore nella condizione di scomparsa della felicità può suggerire un'alterazione delle attività neurali del sistema edonico degli individui con tratti schizotipici (Huang et al., 2013). Inoltre, è stato anche dimostrato che gli individui con tratti schizotipici hanno disattivato maggiormente la corteccia cingolata posteriore sinistra e il giro temporale superiore destro, quando hanno elaborato la condizione di "colpa" (Huang et al., 2013). Studi precedenti hanno suggerito che il giro temporale superiore e il lobo temporale-occipitale sono responsabili dell'elaborazione dinamica dell'espressione facciale umana (Pitcher et al., 2011, citati da Huang et al., 2013). Il giro temporale superiore destro è stato attivato anche quando i soggetti hanno ascoltato frasi incongruenti dal punto di vista di semantica e prosodia, e il giro frontale superiore sinistro e il giro temporale superiore sinistro sono stati attivati nelle frasi a valenza positiva, ma con contenuto negativo (Wittfoth et al., 2010, citati da Huang et al., 2013). In questo studio, il contesto "colpa" rappresentava un *cue* sociale negativo. Il giro temporale superiore destro era associato alla elaborazione dell'espressione facciale felice dinamica con *cue* sociale negativo. Pertanto, è stato dedotto che la maggiore deattivazione del giro temporale superiore destro nella condizione "colpa" potrebbe fornire una prova di sensibilità neurale per i segnali di interazione sociale negativi, che

inducono un'emozione di infelicità negli individui con tratti schizotipici (Huang et al., 2013).

Nel complesso, l'attività neurale differenziale nella corteccia cingolata anteriore destra, nella corteccia cingolata posteriore sinistra, nel giro temporale superiore destro, nel talamo e nel nucleo caudato potrebbe essere il meccanismo neurale associato all'elaborazione anomala di un'emozione felice, con *cue* negativi di interazione sociale, in individui con tratti schizotipici (Huang et al., 2013).

Tra le limitazioni allo studio approfondite dagli autori, si menziona qui il fatto che il design a blocchi non è stato in grado di catturare le caratteristiche temporali dell'inizio e della scomparsa dell'emozione di felicità, come riscontrato in uno studio precedente (Mühlberger et al., 2010, citati da Huang et al., 2013), poiché un design a blocchi tende a non rappresentare il cambiamento temporale dei segnali BOLD. In futuri studi, si dovrebbe considerare un design misto a blocchi ed eventi correlati per evitare tale limitazione (Huang et al., 2013).

4.7. Memoria prospettica

La memoria prospettica (MP) si riferisce all'abilità di ricordare di eseguire delle attività in un dato momento futuro (Ellis, 1996, citato da Wang et al., 2014). Il *task* consisteva di due condizioni: nella condizione di baseline, i partecipanti dovevano decidere se ciascuna frase fosse costituita da idiomi cinesi (e, in tal caso, erano stati istruiti a premere un pulsante a sinistra nel box di risposta) oppure no (allora, dovevano premere un pulsante a destra), senza essere a conoscenza del *task* di MP. Durante le tre sessioni di MP, ai partecipanti è stato nuovamente chiesto di giudicare se la frase fosse composta da idiomi cinesi; in più, avrebbero dovuto monitorare se ci fosse un nome di animale nella frase (Wang et al., 2014).

Gli autori asseriscono che, a loro conoscenza, questo è il primo studio di neuroimaging sulla memoria prospettica in individui con tratti schizotipici (Wang et al., 2014). I principali risultati dello studio sono i seguenti: (1) i partecipanti con tratti schizotipici non hanno mostrato deficit comportamentali nel compito di MP; (2) la MP è stata associata ad attivazioni di corteccia prefrontale, precuneo, giro temporale medio, giro postcentrale e lobo paracentrale; (3) i partecipanti con tratti schizotipici hanno mostrato attivazioni ridotte nel giro frontale inferiore e medio rispetto ai controlli durante l'esecuzione del compito di MP (Wang et al., 2014).

I risultati dell'imaging hanno mostrato che la MP basata su eventi ha attivato diverse regioni cerebrali, tra cui il giro frontale superiore, il giro frontale mediale, il giro frontale medio, il precuneo e il giro temporale medio, nel gruppo di controllo (Wang et al., 2014). La corteccia prefrontale si attiva durante l'esecuzione di compiti di PM, e molti componenti del PM (ad esempio, il processo di preparazione attenzionale e il monitoraggio) sono considerati correlati a questa area cerebrale (Benoit, Gilbert, Frith, & Burgess, 2012; Hashimoto, Umeda, & Kojima, 2011; Poppenk et al., 2010; Reynolds, West, & Braver, 2009, citati da Wang et al., 2014). Il precuneo è un'altra area cerebrale attivata e coinvolta nel PM, in particolare nella codifica o nel mantenimento (Burgess, Quayle, & Frith, 2001; Burgess, Gonen-Yaacovi, & Volle, 2011; Okuda et al., 2011, citati da Wang et al., 2014).

I partecipanti schizotipici presentavano ipoattivazione nel giro frontale inferiore e mediale. Nella revisione di Aron del 2011, si suggerisce che la corteccia frontale inferiore destra sia coinvolta nel controllo inibitorio della risposta motoria e nella rilevazione attenzionale dei segnali di stop (Wang et al., 2014). Hampshire, Chamberlain, Monti, Duncan e Owen (2010) hanno ulteriormente suggerito che il giro frontale inferiore destro svolga un ruolo nell'*attentional switching*, processo mediante il quale il focus dell'attenzione viene spostato da un luogo all'altro (Hampshire, Chamberlain, Monti, Duncan, & Owen, 2010, citati da Wang et al., 2014). Questo è coerente con l'ipotesi di controllo inibitorio, poiché il giro frontale inferiore destro facilita l'*attentional switching* inibendo l'oggetto o la dimensione precedentemente seguiti, consentendo così all'attenzione di spostarsi (Wang et al., 2014). Pertanto, la diminuita attivazione in queste aree cerebrali nel gruppo schizotipico potrebbe indicare un deficit nell'*attentional switching* dal compito in corso al compito di MP e nell'inibizione dell'impulso di risposta in corso, sebbene questo velato deficit non si sia manifestato a livello comportamentale (Wang et al., 2014).

Rushworth, Walton, Kennerley, Bannerman (2004) hanno suggerito che il giro frontale mediale è coinvolto nel sequenziamento motorio e nel controllo cognitivo (Rushworth, Walton, Kennerley, & Bannerman, 2004, citati da Wang et al., 2014). Passingham, Bengtsson e Lau (2010) hanno suggerito che la corteccia frontale mediale abbia un ruolo cruciale nell'azione auto-generata e nella riflessione su di sé (Passingham, Bengtsson, & Lau, 2010, citati da Wang et al., 2014). Pertanto, la ridotta attivazione del giro frontale mediale trovata nel gruppo schizotipico può indicare deficit nell'inibizione della sequenza

di risposta al compito in corso e nell'eseguire una risposta di MP, quando il segnale di MP viene rilevato (Wang et al., 2014). Per entrambe le regioni del lobo frontale e del giro frontale mediale, il gruppo schizotipico ha mostrato maggiore attivazione nella condizione di base e minore attivazione nella condizione MP rispetto ai controlli, suggerendo che gli individui schizotipici processino il compito di MP in modo diverso, ovvero necessitando di più risorse per svolgere il compito decisionale e hanno meno risorse aggiuntive per portare a termine il compito di MP. Tale potenziale differenza nel modello di elaborazione nei partecipanti schizotipici merita ulteriori studi (Wang et al., 2014).

I risultati del presente studio sono generalmente coerenti con le scoperte effettuate sui pazienti affetti da schizofrenia, che mostrano una diminuzione dell'attivazione della corteccia frontale (Hill et al., 2004; Whalley et al., 2008, citati da Wang et al., 2014). Egerton et al. (2011) hanno concluso che, sulla base degli studi in letteratura, una diminuzione dell'attivazione della corteccia prefrontale era evidente durante la performance dei *task* mnemonici nei soggetti a rischio elevato per la psicosi, il che potrebbe sottendere sottili compromissioni della memoria (Egerton et al., 2011, citati da Wang et al., 2014). Inoltre, il fatto che il gruppo schizotipico abbia mostrato attivazioni anomale indica che l'attività cerebrale è più sensibile delle misure comportamentali nel rilevare la vulnerabilità alle compromissioni della memoria basata sul tempo, e ciò è coerente con il punto di vista secondo cui i metodi di *neuroimaging* potrebbero avere un valore aggiunto per identificare il rischio di psicosi (Egerton et al., 2011, citati da Wang et al., 2014).

Contrariamente alle aspettative degli studiosi, il gruppo schizotipico non ha mostrato differenze significative nell'attivazione della corteccia temporale rispetto al gruppo di controllo. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la corteccia prefrontale è più vulnerabile della corteccia temporale nei soggetti con tratti schizotipici. Tuttavia, queste questioni richiedono ulteriori studi (Wang et al., 2014).

Tra le limitazioni allo studio approfondite dagli autori, si menziona qui il fatto che non sono stati distinti i sottotipi di schizotipia. Studi precedenti (Barrantes-Vidal et al., 2003; Dinn, Harris, Aycicegi, Greene, & Andover, 2002, citati da Wang et al., 2014) hanno riferito che i sottotipi di schizotipia (ad es. positivo, negativo) mostravano profili neurocognitivi differenti. Poiché questi sottotipi potrebbero avere diverse localizzazioni

o estensioni di impairment neurale, ulteriori studi sono necessari per affrontare questa questione (Wang et al., 2014).

4.8. Stress psicosociale

Il *Montreal Imaging Stress Task (MIST)* prevede tre condizioni: riposo, controllo e sperimentale, e consiste in una serie di problemi di calcolo aritmetico mentale. Nella condizione sperimentale, viene presentata la performance individuale e media, e anche la performance attesa. Al termine del completamento di ciascun calcolo, il programma presenta una valutazione della performance, per incrementare la minaccia socio-valutativa (Dedovic, Renwick, Khalili Mahani, Engert, Lupien, & Pruessner, 2005).

Nello studio di Soliman et al. (2011), è stata osservata una significativa disattivazione durante il periodo di stress nella corteccia prefrontale mediale dorsale e ventrale, nella corteccia cingolata anteriore e posteriore, nel lobo temporale mediale e nello striato ventrale in tutti i 40 soggetti (Soliman et al., 2011). Nello studio è stato sostenuto a priori che la disattivazione limbica in questo compito è un effetto specifico dello stress e un indice di vulnerabilità allo stress: le regioni disattivate ricevono tutte importanti proiezioni dopaminergiche mesolimbiche, e la riduzione del segnale BOLD potrebbe essere correlata al rilascio di dopamina (Soliman et al., 2011).

Anche se tutti i gruppi hanno mostrato significative disattivazioni indotte dallo stress, il gruppo PhysAn (*Physical Anhedonia* o anedonia fisica, relata alla schizotipia negativa) ha mostrato il maggior effetto, cioè una disattivazione nello striato, nel lobo temporale mediale e nella corteccia cingolata subgenuale rispetto ai gruppi PerAb (*Perceptual Aberration* o aberrazione percettiva, relata alla schizotipia positiva) o di controllo, e la disattivazione striatale e temporale mediale sull'intero gruppo è stata correlata con il punteggio PhysAn (Soliman et al., 2011).

Si ritiene che la schizotipia negativa rappresenti un maggior indice di vulnerabilità genetica per la schizofrenia rispetto alla schizotipia positiva (Tsuang et al., 1991, citati da Soliman et al., 2011), e l'anedonia fisica è una componente principale dei tratti familiari indicati come "schizotassia", che si ritiene riflettano una vulnerabilità biologica al disturbo schizofrenico (Tsuang et al., 2002, citati da Soliman et al., 2011).

Le limitazioni al presente studio riguardano principalmente i cambiamenti di segnale BOLD osservati nella materia bianca durante lo stress, i quali potrebbero essere attribuibili a fattori diversi dalla risposta allo stress (Soliman et al., 2011). Ad esempio, il

trattenimento del respiro può influenzare l'ossigenazione del cervello ed è correlato ai cambiamenti del segnale BOLD sia nella sostanza grigia che nella sostanza bianca (vedi ad esempio Thomason et al., 2005, citati da Soliman et al., 2011). Un'ulteriore limitazione è il numero relativamente basso dei partecipanti (Soliman et al., 2011).

Capitolo 5

Limitazioni

Analizzando gli studi riportati, è necessario riflettere sui loro punti di forza e limitazioni. Senza dubbio, l'impiego di pazienti *naïve* rispetto agli antipsicotici rappresenta un punto di forza. Riflettendo sul contrasto DSP>controlli sani e viceversa, emergono sia la possibilità di un confronto preciso, sia il rischio di non raggiungere un livello statisticamente significativo.

Tuttavia, non sono da trascurare le limitazioni ai report: in primo luogo, la differenza di analisi per regioni di interesse (*region-of-interest* o ROI) e, per contro, un'analisi cerebrale complessiva (o *whole-brain*). Nella presente revisione sistematica, non si è tenuto conto delle differenze tra analisi ROI e *whole-brain*. Tuttavia, si deve prestare particolare attenzione quando si considerano gli studi ROI, poiché molti di essi mancano di una forte ipotesi a priori nella definizione e nella selezione delle aree cerebrali (Gentili, Messerotti Benvenuti, Lettieri, Costa, & Cecchetti, 2018). In secondo luogo, può accadere che, tra studi che presentano lo stesso *task* o *task* simili, i risultati dell'attivazione differiscano, probabilmente a causa di differenze metodologiche, tra cui compito, tecniche di imaging, dimensione del campione, e analisi (Vu et al., 2013).

In terzo luogo, si evidenzia come, nella maggior parte dei casi, il campione dei partecipanti sia ristretto; un campione più consistente migliorerebbe la potenza e la generalizzabilità dei risultati (Vu et al., 2013). In terzo luogo, in uno studio non sono stati distinti i sottotipi di schizotipia (negativa e positiva) (Wang et al., 2014).

Infine, Soliman e colleghi riflettono su come gli artefatti (ad esempio, il trattenimento del respiro) sia correlato al cambiamento del segnale BOLD sia in sostanza grigia sia in sostanza bianca (Soliman et al., 2011).

Capitolo 6

Conclusioni

Attraverso l'analisi degli studi presentati, è stato osservato che, nella maggior parte dei casi, i pazienti diagnosticati con DSP esibiscono, in risposta ai *task*, pattern insoliti di attività neurale.

In primo luogo, le conclusioni più evidenti sono, come riportano Hur e colleghi, che l'alterato circuito della ricompensa può, in parte, spiegare il modo bizzarro di percepire e fare esperienza di stimoli sociali osservato negli individui con DSP o tratti schizotipici (Hur et al., 2016). La corteccia cingolata, il giro temporale e la corteccia prefrontale, nelle sue differenti suddivisioni, sono state le più interessate da variazioni neurali e differenze intergruppo (vedi, ad esempio, Hur et al., 2016, Yan et al., 2016, Huang et al., 2013, Wang et al., 2014, Soliman et al., 2011). Lo studio di Vu et al. (2013) rileva, al contrario, che non vi siano state attivazioni in tali regioni ma, piuttosto, in caudato, putamen e cervelletto sinistro.

In secondo luogo, può accadere che i pazienti non differiscano nella performance rispetto ai controlli, suggerendo che aree alternative abbiano contribuito al processamento dell'informazione, le quali possano addirittura contribuire alla protezione degli stessi soggetti DSP dalla psicosi (Koenigsberg et al., 2005). A questo proposito, sono stati rilevati il giro frontale mediale e la corteccia prestriata destra (Koenigsberg et al., 2005).

In terzo luogo, si evidenzia una certa minore o maggiore efficienza nel processamento degli stimoli richiesta nel task da parte di individui con DSP o con tratti schizotipici, da cui si può concludere che, nella vita quotidiana, tali individui processino in maniera alterata gli stimoli (vedi, ad esempio, Mohanty et al., 2005). A titolo esemplificativo, Dickey et al. (2008) suggeriscono che i soggetti con DSP, se confrontati con i controlli, hanno un processamento inefficiente o iper-reattivo di due dei più semplici aspetti degli stimoli sensoriali uditivi, cioè tono e durata e, ancora, gli individui con DSP hanno sfruttato più regioni cerebrali, quali il lobo temporale e parietale (Dickey et al., 2008).

In conclusione, non si può che menzionare la necessità di: approfondire la variazione dell'attività cerebrale specifica nel contrasto ROI e *whole-brain*; chiarire i sottogruppi "positivo" e "negativo"; specificare se i soggetti presentano tratti di personalità; e reclutare campioni sufficientemente rappresentativi della popolazione.

Riferimenti bibliografici

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*. Arlington, VA. (Tr. it.: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta edizione, DSM-5. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2014).

Buchsbaum, Bradley R., Gregory Hickok, e Colin Humphries. «Role of left posterior superior temporal gyrus in phonological processing for speech perception and production». *Cognitive science* 25.5 (2001): 663-678.

Dedovic, Katarina Renwick, Robert Khalili Mahani, Najmeh Engert, Veronika Lupien, Sonia J. Pruessner, Jens C. «The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain». *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 30.5 (2005): 319-325.

Dickey, Chandlee C., Istvan A. Morocz, Daniel Minney, Margaret A. Niznikiewicz, Martina M. Voglmaier, Lawrence P. Panych, Usman Khan, et al. «Factors in sensory processing of prosody in schizotypal personality disorder: An fMRI experiment». *Schizophrenia Research* 121, fasc. 1–3 (2010): 75–89.

Dickey, Chandlee C., Istvan A. Morocz, Margaret A. Niznikiewicz, Martina Voglmaier, Sarah Toner, Usman Khan, Mark Dreusicke, Seung-Schik Yoo, Martha E. Shenton, e Robert W. McCarley. «Auditory processing abnormalities in schizotypal personality disorder: An fMRI experiment using tones of deviant pitch and duration». *Schizophrenia Research* 103, fasc. 1–3 (2008): 26–39.

Durisko, Corrine, Julie A. Fiez. «Functional activation in the cerebellum during working memory and simple speech tasks». *Cortex* 46.7 (2010): 896-906.

Gentili, Claudio, Simone Messerotti Benvenuti, Giada Lettieri, Cristiano Costa, e Luca Cecchetti. (2019). «ROI and phobias: The effect of ROI approach on an ALE meta-analysis of specific phobias». *Human brain mapping*, 40(6), 1814-1828.

Huang, Jia, Yi Wang, Zhen Jin, Xin Di, Tao Yang, Ruben C. Gur, Raquel E. Gur, David H. K. Shum, Eric F. C. Cheung, e Raymond C. K. Chan. «Happy facial expression processing with different social interaction cues: An fMRI study of individuals with schizotypal personality traits». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44 (2013): 108–17.

Koenigsberg, Harold W., Monte S. Buchsbaum, Bradley R. Buchsbaum, Jason S. Schneiderman, Cheuk Y. Tang, Antonia New, Marianne Goodman, e Larry J. Siever. «Functional MRI of visuospatial working memory in schizotypal personality disorder: A region-of-interest analysis». *Psychological Medicine* 35, fasc. 7 (2005): 1019–30.

Mohanty, Aprajita, John D. Herrington, Nancy S. Koven, Joscelyn E. Fisher, Elizabeth A. Wenzel, Andrew G. Webb, Wendy Heller, Marie T. Banich, e Gregory A. Miller. «Neural Mechanisms of Affective Interference in Schizotypy.» *Journal of Abnormal Psychology* 114, fasc. 1 (febbraio 2005): 16–27. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.1.16>.

Park, Haeme R. P., Ian J. Kirk, e Karen E. Waldie. «Neural correlates of creative thinking and schizotypy». *Neuropsychologia* 73 (luglio 2015): 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.007>.

Postle, Bradley R., e Mark D’Esposito. «Spatial working memory activity of the caudate nucleus is sensitive to frame of reference». *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 3, 133–144 (2003). <https://doi.org/10.3758/CABN.3.2.133>

Soliman, Alexandra, Gillian A. O’Driscoll, Jens Pruessner, Ridha Joobar, Blaine Ditto, Elizabeth Streicker, Yael Goldberg, Josie Caro, P. Vivien Rekkas, e Alain Dagher. «Limbic response to psychosocial stress in schizotypy: A functional magnetic resonance imaging study». *Schizophrenia Research* 131, fasc. 1–3 (settembre 2011): 184–91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.016>.

Vu, Mai-Anh T., Heidi W. Thermenos, Douglas P. Terry, David J. Wolfe, Martina M. Voglmaier, Margaret A. Niznikiewicz, Robert W. McCarley, Larry J. Seidman, e Chandlee C. Dickey. «Working memory in schizotypal personality disorder: fMRI

activation and deactivation differences». *Schizophrenia Research* 151, fasc. 1–3 (dicembre 2013): 113–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.013>.

Wang, Ya, Tian-xiao Yang, Li Su, Chao Yan, Yi Wang, Jia Huang, Ming-xia Fan, et al. «Neural correlates of prospective memory in individuals with schizotypal personality features». *Neuropsychology* 28, fasc. 3 (maggio 2014): 373–81. <https://doi.org/10.1037/neu0000035>.

Yan, Chao, Yi Wang, Li Su, Ting Xu, Da-zhi Yin, Ming-xia Fan, Ci-ping Deng, et al. «Differential mesolimbic and prefrontal alterations during reward anticipation and consummation in positive and negative schizotypy». *Psychiatry Research: Neuroimaging* 254 (30 agosto 2016): 127–36. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.06.014>.

Zeng, J., Yan, J., Cao, H. et al. «Neural substrates of reward anticipation and outcome in schizophrenia: a meta-analysis of fMRI findings in the monetary incentive delay task». *Transl Psychiatry* 12, 448 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02201-8>