



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Neuroanatomia funzionale e disfunzionale del
linguaggio: lateralizzazione linguistica e allucinazioni
uditive**

***Functional and dysfunctional neuroanatomy of language:
linguistic lateralization and auditory hallucinations***

Relatrice

Prof.ssa Chiara Spironelli

Laureando: Luca Bertelli

Matricola: 2082005

Anno accademico 2023/2024

INDICE

PREMESSA	5
CAPITOLO 1: LE BASI NEUROANATOMICHE DEL LINGUAGGIO	9
1.1 La nascita e la morte del modello classico	
1.2 Da una prospettiva modulare a una di rete: il modello del doppio flusso	15
1.3 Indagare i correlati neuroanatomici a partire dai danni cerebrali	25
1.4 Una <i>review</i> di modelli recenti	30
1.5 Sintesi del capitolo	38
CAPITOLO 2: LATERALIZZAZIONE EMISFERICA NELLE ALLUCINAZIONI UDITIVE	41
2.1 Il “fallimento della dominanza” del linguaggio	41
2.2 Aspetti strutturali di asimmetria e lateralizzazione	44
2.3 Anomalie nel funzionamento della rete linguistica nella sintomatologia allucinatoria	55
2.4 La questione della manualità e il ruolo della genetica	67
2.5 Sintesi del capitolo	73
CAPITOLO 3: LE ALLUCINAZIONI UDITIVE AL DI FUORI DELL’AMBITO CLINICO	75
3.1 Uno sguardo alla popolazione generale	
3.2 Dal confronto tra le allucinazioni cliniche e non ai modelli di elaborazione <i>top-down/bottom-up</i>	82
3.3 Sintesi del capitolo	91
CONCLUSIONI	93
BIBLIOGRAFIA	99

PREMESSA

Il linguaggio è la facoltà che l'essere umano possiede e che è in grado di distinguerlo dalle altre specie animali. Studiare come questo si è sviluppato, così come indagarne il funzionamento, ponendo l'attenzione non solamente agli aspetti imprescindibili che questo svolge a livello sociale, ma, come in questa sede, considerandone i correlati anatomici e funzionali a livello cerebrale, è di assoluta importanza per la ricerca scientifica in primis, e più in generale per la comprensione dell'essere umano, sia per quanto riguarda gli aspetti fisiologici che quelli patologici. Infatti, spesso è proprio dagli aspetti patologici, come nel caso di lesioni in determinate aree del cervello, che si è in grado di risalire al funzionamento di una certa regione cerebrale. Come si avrà modo di leggere nel corso della presente dissertazione, numerosi sono stati i modelli proposti per tentare di definire una architettura dei circuiti linguistici neurali, a partire da metodologie di indagine meno sofisticate, come nel caso degli studi del cervello effettuati post-mortem, fino all'avvento delle più recenti ed efficaci tecniche di *neuroimaging* funzionale, che permettono una più accurata scansione delle diverse aree cerebrali così come una visione in vivo del loro funzionamento. Spesso tale comprensione scaturisce da lesioni o danni funzionali, ed è possibile comprendere se e come una certa disfunzione possa o meno riguardare delle precise regioni cerebrali implicate nel processo di elaborazione linguistica, nelle fasi che avremo modo di descrivere ampiamente nel corso della trattazione. Quindi, comprendere il funzionamento fisiologico di un sistema articolato come quello linguistico non può prescindere dall'analisi dei suoi stessi aspetti disfunzionali; è evidente, a questo punto, come la fisiopatologia rappresenti un

bacino di risorse utili non solo allo scopo conoscitivo che porta a una sempre maggior accurata descrizione di questa peculiare facoltà dell'essere umano quale è il linguaggio, ma anche a una questione non meno importante quale lo studio di fenomeni patologici che possono essere ricondotti, almeno in parte, alle facoltà linguistiche.

Come è noto in letteratura da ormai parecchi anni, sono molteplici i disturbi che vedono implicati meccanismi del linguaggio, a partire da quelli di carattere neurologico, può essere questo il caso delle afasie derivate da un danno strutturale, fino a quelli di matrice psichiatrica, come si evince dall'osservazione di sintomi che rivelano un disturbo formale del pensiero e dell'esame di realtà. Si pensi, ad esempio, al fenomeno delle allucinazioni uditive. Una disamina della letteratura concernente la sintomatologia allucinatoria di tipo uditivo permette di confrontare, sia strutturalmente che funzionalmente, gli aspetti fisiologici e patologici del linguaggio, per giungere a una maggiore comprensione di come certi fenomeni patologici, come appunto le allucinazioni uditive, possano essere correlati ai circuiti linguistici.

In sintesi, quello che si intende esporre è come l'evoluzione di facoltà cognitive superiori come quelle linguistiche porti con sé degli aspetti fisiopatologici i quali, appunto, possono essere fatti risalire a un non corretto sviluppo di tali facoltà. È chiaro che uno degli obiettivi che la ricerca si pone è quello di capire come intervenire, da un punto di vista clinico, nei confronti del disagio e della sofferenza che la patologia porta con sé. È quindi necessaria una approfondita comprensione delle manifestazioni patologiche di fenomeni quali le allucinazioni uditive, grazie alle indagini che gli strumenti attuali ci consentono di

effettuare, che si possono costruire degli interventi che trovano origine nell'analisi della complessa rete linguistica. È proprio dall'analisi delle reti del linguaggio che parte la nostra trattazione.

CAPITOLO 1: LE BASI NEUROANATOMICHE DEL LINGUAGGIO

1.1 La nascita e la morte del modello classico

All'origine dello studio dei correlati anatomici del linguaggio c'è il caso di un paziente, particolarmente noto agli esperti del settore, ovvero quello di Louis Victor Leborgne, meglio conosciuto come il Signor "Tan". Gli fu affibbiato tale appellativo in seguito a un ricovero presso il reparto psichiatrico dell'ospedale di Bicêtre, in Francia, dopo che all'età di trent'anni perse la capacità di parlare, fatta eccezione per la parola "tan", che ripeteva solitamente in rapida successione e per due volte in risposta a qualsiasi domanda che gli venisse posta, e abbinata a gesti di varia natura (**Mohammed et al., 2018**). Passato nell'aprile del 1861 sotto le cure del chirurgo e neurologo Paul Broca, il quale, come continuano a riportare Mohammed e colleghi, osservò un quadro clinico insolito (uno dei sintomi principali era la paralisi del lato destro del corpo) che viene definito per la prima volta da Broca stesso come afemia, morì la settimana successiva dopo che le sue condizioni erano peggiorate da tempo. Questo permise al medico di effettuare un'autopsia che rivelò, all'altezza della regione perisilviana sinistra, una cavità piena di fluido sieroso dalle dimensioni di un "uovo di gallina", la quale ha comportato una perdita di volume che ha interessato i due giri frontali posteriormente, parti del giro temporale superiore, l'area perisilviana sottocorticale, l'insula e parte del nucleo striato, e che portò Broca a scoprire che il cervello del Signor "Tan" fosse più leggero rispetto alla norma, e attribuendo come spiegazione la perdita di volume cerebrale attorno alla fessura silviana. Pochi mesi dopo Broca incontrò un altro paziente, il Signor Lelong, di 84 anni,

pure lui contraddistinto da una ridotta capacità di parlare: anche in questo si scoprì, in seguito all'autopsia, che era presente una lesione approssimativamente nella stessa regione del lobo frontale parietale, alla stregua di Leborgne. Broca, tuttavia, non effettuò alcuna incisione cerebrale, non poté osservare quello che invece oggi è possibile fare con maggior precisione grazie alle immagini MRI ad alta risoluzione, ovvero che le lesioni si estendevano più in profondità di quanto Broca pensasse, suggerendo che altre aree, in particolare il fascicolo longitudinale superiore (SLF), oltre a quella delineata dal chirurgo francese per il linguaggio, fossero interessate (**Dronkers et al., 2007**). Nella Figura 1 è possibile osservare le fotografie dei cervelli dei due pazienti.

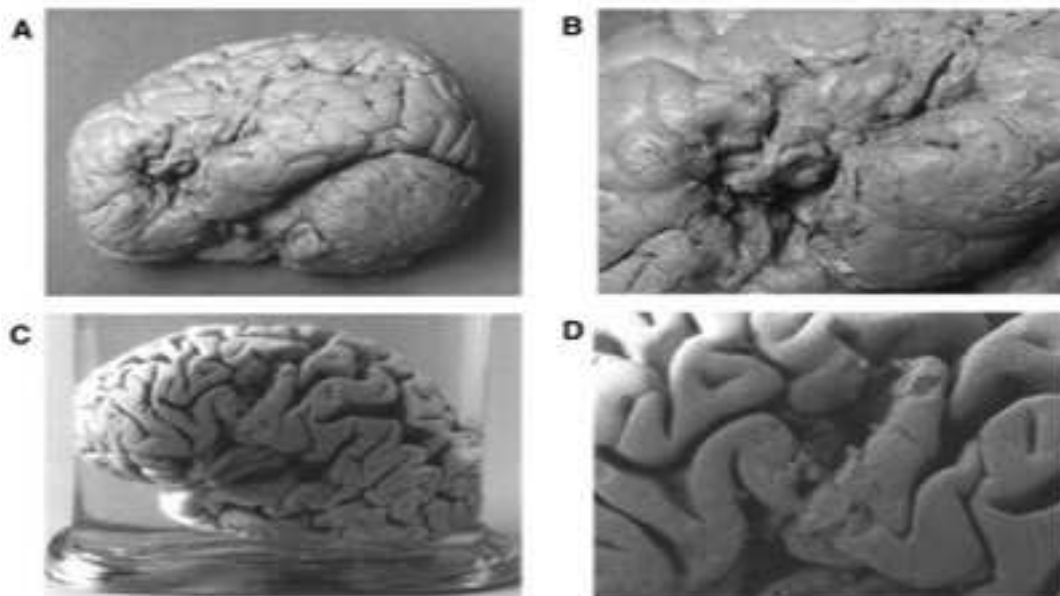


Figura 1. Fotografie del cervello di Leborgne e Lelong, i primi due pazienti afasici di Paul Broca. (A) Vista laterale del cervello del primo paziente, Leborgne. La lesione esterna è chiaramente visibile nel lobo frontale inferiore. (B) Primo piano della lesione visibile nel cervello di Leborgne. (C) Vista laterale del secondo paziente di Broca, Lelong. I lobi frontale, temporale e parietale si sono retratti a causa di una grave atrofia. (D) Primo piano della lesione visibile nel cervello di Lelong. Da notare che solo la parte più posteriore di quella che attualmente viene chiamata Area di Broca è compromessa; la porzione anteriore è completamente risparmiata. Fonte: adattato da Dronkers et al. (2007).

Dronkers e colleghi hanno sottolineato giustamente il fatto che la regione lesionata che venne inizialmente delineata come area di Broca – corrispondente al giro frontale inferiore posteriore – non corrisponde all'attuale nomenclatura, che estende l'area di Broca ad altre regioni limitrofe, come peraltro è stato osservato dalla riesamina dei cervelli di Leborgne e Lelong. Il primo paziente, infatti, presentava una lesione che si estendeva anteriormente alla regione interessata, mentre la lesione del secondo interessava solo un terzo dell'area che viene definita di Broca. Le regioni che vengono riportate da Dronkers e colleghi, visibili in Figura 2, come quelle cui tipicamente ci si riferisce oggi all'area di Broca, comprendono la pars opercularis e la pars triangularis del giro frontale inferiore, note anche con il nome di Area 44 e 45 di Brodmann (BA44/45).

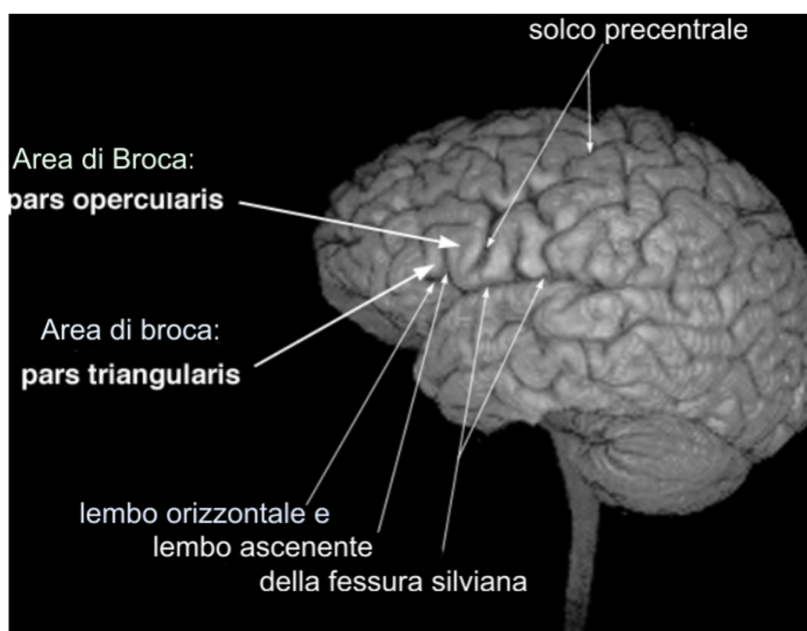


Figura 2. Neuroanatomia dell'area di Broca. Fonte: adattato da Dronkers et al. (2007).

Il lavoro svolto da Broca, pur non disponendo della qualità delle immagini che i moderni strumenti ci permettono di avere, è senza dubbio una pietra miliare nello studio dei correlati anatomici del linguaggio, rappresentando indiscutibilmente uno sforzo pionieristico in tal senso.

Da quando annunciò, nel 1861, alla Società Antropologica di Parigi che il lobo frontale sinistro era la sede della parola, cominciò un dibattito scientifico volto a scoprire se le regioni interessate fossero specifiche e altamente specializzate per il linguaggio, o se invece si trattasse di processi cognitivi più generali: nel *report* pubblicato nel 2012 conseguente allo studio condotto con fMRI da un *team* di ricercatori anglo-americani si evince che entrambe queste ipotesi sono corrette, poiché si ritrovano indubbiamente un'area linguistica più selettiva circondata anteriormente e posteriormente da aree di attività di dominio generale, situate nella regione individuata da Broca in corrispondenza delle aree BA44/45 (**Fedorenko et al., 2012**). L'interesse relativo a un'organizzazione dei circuiti linguistici secondo un sistema modulare, che contempla un insieme di regioni di interesse specializzate, rispetto invece a un sistema di rete maggiormente integrato, ha comunque rappresentato una questione accesa tra i ricercatori. Ed è proprio in questa direzione che sono cominciati a comparire in letteratura i primi modelli linguistici, a partire da quello che viene considerato come il modello classico, il quale è stato per molti anni inserito nei libri di testo e ancora oggi continua a rivestire una certa importanza, nonostante in fatto che, come avremo modo di vedere, sia stato ampiamente superato.

Un *pool* di ricercatori greci ha pubblicato un'importante *review* dei modelli di *networks* linguistici che si sono susseguiti proprio a partire dalle scoperte di Broca fino ai più moderni modelli nati nell'era della neuromodulazione (**Nasios et al., 2019**). È riportato che a partire dalle scoperte di Broca, Carl Wernicke, un celebre neurologo e psichiatra tedesco, notò che non tutti i tipi di deficit linguistici potevano essere spiegati da una lesione all'area di Broca, e osservò altresì che

un danno al giro temporale superiore sinistro, che ora prende il nome di area di Wernicke, provocava un deficit nella comprensione del linguaggio, che successivamente prenderà il nome di afasia di Wernicke o afasia ricettiva **(Wernicke, 1874)**. Gli autori continuano riportando come Ludwig Lichtheim (1845-1928) sviluppò un primo modello neuroanatomico del linguaggio, il cosiddetto modello “Wernicke-Lichtheim”, in seguito agli studi sull’afasia di conduzione, che fu ampliato e alimentato nel corso del secolo successivo da Norman Geschwind, un neurologo comportamentale americano, tanto che il modello assunse il nome di “Wernicke-Geschwind”. Tale modello, si riporta, prevede che i suoni del parlato passino attraverso le vie uditive primarie e la corteccia uditiva primaria fino all’area di Wernicke, dove viene elaborato il significato delle parole; quindi, affinché possa esserci una produzione linguistica, tali significati vengono da qui inviati tramite il fascicolo arcuato all’area di Broca, dove si formeranno i morfemi che saranno a loro volta trasmessi alla corteccia motoria. Gli autori suggeriscono di attribuire al modello i nomi di tutti e quattro gli studiosi che hanno contribuito nel tempo allo sviluppo di quello che possiamo oggi definire il modello classico di Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind. Inoltre, come loro stessi sottolineano, l’approccio che sta alla base è di tipo modulare: infatti è possibile, in modo abbastanza semplicistico, categorizzare le sindromi afasiche a partire dalla localizzazione del danno cerebrale. Si possono così ricondurre le afasie motorie a delle lesioni frontali, le afasie sensoriali ai danni temporali e temporo-parietali, mentre le lesioni al fascicolo arcuato comportano delle afasie di conduzione.

L'importanza di queste ricerche, che attraversano il XIX e il XX secolo, è ampiamente sostenuta e condivisa, rappresentando senz'altro le fondamenta dei progetti che si sono sviluppati a partire proprio da qui. È chiaro, però, che una visione di questo tipo può essere utile per una comprensione indicativa, ma non certo esaustiva. Come ormai è ben noto da anni, considerare delle regioni del cervello come funzionalmente isolate prescinde dalla complessità delle reti neurali che sono in realtà molto più interconnesse, basti solamente pensare al fatto che il modello classico si concentra essenzialmente sulle regioni corticali senza prendere in considerazione le regioni sottocorticali. Se, dunque, il modello classico ha gettato le basi per una comprensione dei *network* linguistici, la ricerca ha dovuto andare oltre superandolo.

Nel tentativo di superare il modello classico e di trovare nuovi modelli funzionali alla comprensione del sistema linguistico, Tremblay e Dick, nel 2015, hanno proposto un breve sondaggio *online* rivolto a dei ricercatori di neurobiologia del linguaggio: dalle 159 risposte analizzate si evince che solamente il 2% degli intervistati sostiene che il modello classico sia la migliore teoria attualmente disponibile, laddove il 90% lo ritiene obsoleto, nonostante gli esperti si dimostrino divisi circa la scelta di un modello affidabile che lo possa sostituire (**Tremblay & Dick, 2016**). Si riporta qui una motivazione che un intervistato ha espresso, e che gli autori hanno riferito essere condivisa tra i ricercatori:

"[...] Il modello "classico" non è un modello di neurobiologia del linguaggio. Semplicemente associa funzioni poco definite a regioni anatomiche poco definite.

Non cerca di spiegare come i processi legati al linguaggio avvengano effettivamente nel cervello”.

Di fronte a parole come queste risulta evidente per la ricerca la necessità di trovare nuove teorie che meglio possano aiutarci a comprendere il funzionamento delle facoltà linguistiche, che sono imprescindibili per noi, per rendere più definite sia le regioni anatomiche che le funzioni ad esse associate. Sicuramente, le tecniche di *neuroimaging* e lo studio dei correlati elettrofisiologici, il cui utilizzo si è fortemente sviluppato con gli anni, hanno comportato una migliore efficienza sperimentale e la possibilità di ottenere dati di maggiore efficacia. Il modello classico, ancora oggi presentato nelle università per l'importanza che ha assunto, apre le porte a nuove proposte che, come si avrà modo di vedere nel prossimo paragrafo, adotteranno una prospettiva non più modulare, ma di rete.

1.2 Da una prospettiva modulare a una di rete: il modello del doppio flusso

Rimanendo sulla scia delle scoperte finora ottenute, si cerca ora di percorrere la direzione indicata da modelli ispirati a teorie più recenti. Una di queste sta alla base del modello *Memory, Unification, Control* (MUC) (Hagoort, 2016) dove l'area di Broca e di Wernicke vengono ulteriormente suddivise in reti anatomiche più piccole, e si sottolinea che la connettività della corteccia linguistica nelle regioni perisliviane di sinistra è molto più estesa di quanto presentato dal modello classico, estendendosi oltre le fibre bianche del fascicolo arcuato e reclutando regioni temporo-parietali a cui corrisponderebbero dei circuiti condivisi per gli aspetti della comprensione e della produzione del

linguaggio. Sempre rimanendo ancorati al lavoro di Tremblay e Dick (2016), si riportano due figure che mettono a confronto la visione del modello classico, rispettivamente di Wernicke e di Geschwind (Figura 3), con una prospettiva moderna sulla connettività linguistica che considera i diversi insiemi di percorsi associativi, tra cui le connessioni fronto-temporali, parieto-temporali, occipito-temporali e fronto-frontali (Figura 4).

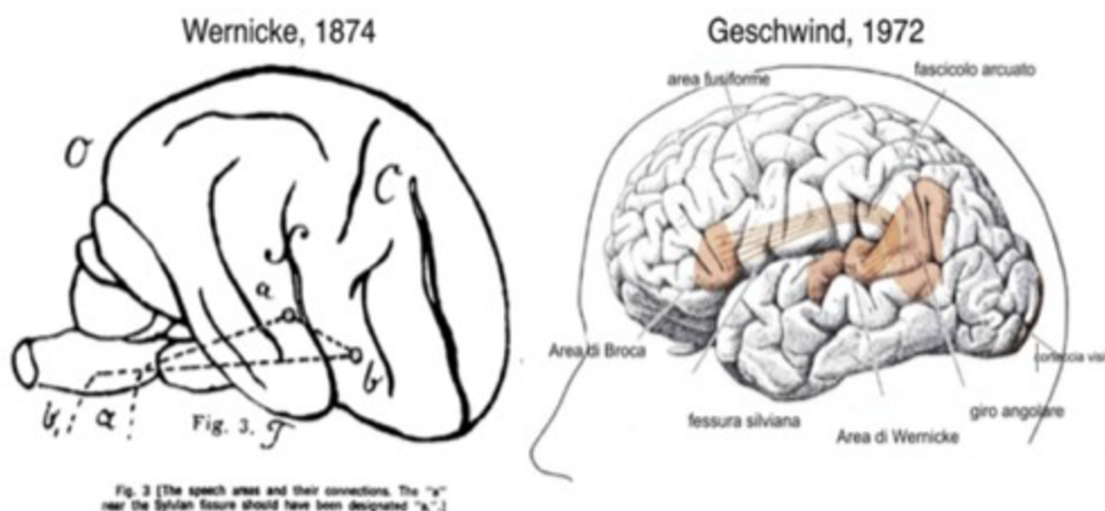


Figura 3. Vengono qui presentati i modelli proposti da Wernicke nel 1874 (pannello a sinistra) e Gerschwind nel 1972 (pannello a destra). Fonte: adattato da Tremblay e Dick (2016).

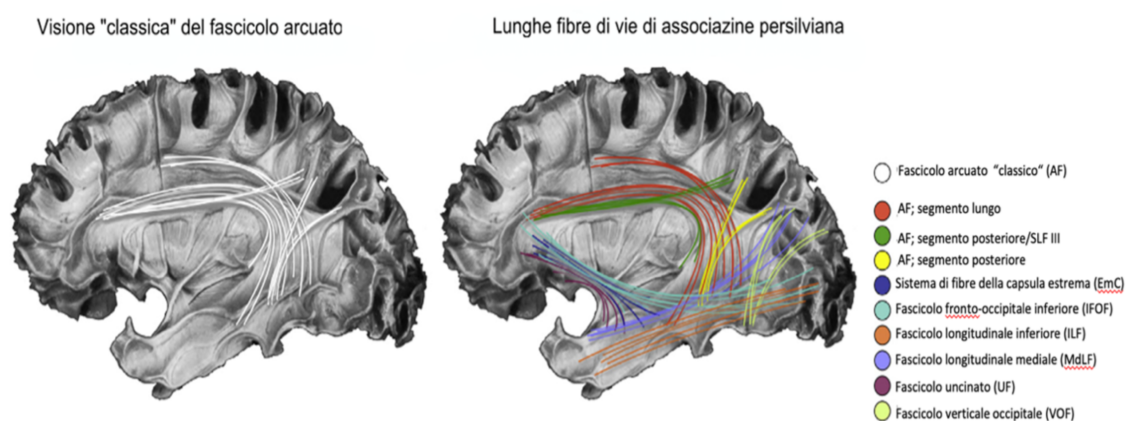


Figura 4. Connettività nella rete linguistica. Fonte: adattato da Tremblay e Dick (2016).

In particolare, come gli autori sostengono, a supportare le funzioni linguistiche si riscontrano connessioni fronto-temporali che, oltre al fascicolo arcuato (AF), includono il fascicolo uncinato (UF), il sistema di fibre capsula estrema (EmC) e il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF). Emerge con chiarezza la complessità di tale circuito, rispetto alla modularità del primo modello.

Sempre all'interno di una prospettiva moderna si collocano i risultati di uno studio in cui è stata utilizzata la trattografia di *imaging* a risonanza magnetica con tensore di diffusione in vivo (DT-MRI) per esplorare la connettività della rete linguistica perisilviana su 11 soggetti bianchi destrimani (Catani et al., 2005). I risultati di questo lavoro indicano due percorsi paralleli che collegano le regioni fronto-temporo-parietali tramite tre fascicoli: un percorso diretto (segmento lungo), corrispondente a quello identificato da Wernicke, e un percorso indiretto di collegamento temporo-parietale (segmento posteriore) e fronto-parietale (segmento anteriore), come mostrato in Figura 5.



Figura 5. Connettività fronto-temporo-parietale nella rete linguistica. Fonte: adattato da Catani et al. (2005).

Gli autori, alla luce dell'evidenze di questo studio, nonché rifacendosi al modello proposto da McCarthy e Warrington (1984) – i quali avevano proposto un modello

di produzione del parlato a due vie, che vede tra le aree di Broca e Wernicke una via diretta che agisce nella ripetizione automatica e veloce delle parole, e una indiretta implicata nella transcodifica semantico/fonologica – suggeriscono la possibilità di due ulteriori sindromi afasiche da disconnessione basate rispettivamente su una lesione isolata del segmento anteriore, che comporterebbe un'incapacità di vocalizzazione del contenuto semantico, e su una lesione isolata del segmento posteriore, che porterebbe invece a un fallimento della comprensione uditiva e semantica. È, dunque, grazie alle evidenze scaturite dallo studio di pazienti afasici, interpretate sulla base del modello del percorso parallelo proposto, che si può giungere alla funzionalità dei percorsi di cui si è appena delineato il substrato anatomico: il percorso indiretto correla con funzioni linguistiche basate sulla semantica, mentre quello diretto con funzioni legate alla fonologia. Si vede, quindi, come i modelli di cui si è finora parlato, pur oltrepassando il modello classico, si sviluppano a partire dalle basi che quest'ultimo ha posto. E da qui si è potuti giungere a una nuova concezione della localizzazione e del ruolo delle aree del linguaggio: non ci si limita più a considerare delle regioni isolate e poco definite in un sistema modulare, ma fasci di fibre che collegano regioni specifiche e che nel complesso formano un *network* interattivo.

Una prospettiva che oggi vanta una notevole influenza scaturisce dal lavoro di Hickok e Poeppel, che propongono il modello del cosiddetto “doppio flusso” (**Hickok & Poeppel, 2004, 2007**), secondo cui ci sarebbe un flusso ventrale, il quale coinvolgerebbe le porzioni superiori e mediali del lobo temporale e che sarebbe coinvolto nella comprensione linguistica, e una via dorsale,

coinvolta nella traduzione dei segnali acustici del linguaggio in rappresentazioni articolatorie nel lobo frontale, e che interessa delle strutture del lobo frontale posteriore e della parte posteriore più dorsale del lobo temporale e dell'opercolo parietale. Gli autori avanzano l'ipotesi per cui i compiti di percezione del parlato coinvolgano principalmente i circuiti del flusso dorsale, che apparirebbe maggiormente lateralizzato a sinistra, mentre il flusso ventrale, che si estenderebbe invece bilateralmente tra i due emisferi, sarebbe implicato nei compiti di riconoscimento vocale. Se ci si sofferma sugli aspetti di elaborazione del linguaggio si possono identificare due interfacce, una di tipo sensoriale-concettuale che, a partire dalle rappresentazioni sensoriali che avvengono bilateralmente nelle cortecce uditive, si interfacciano con rappresentazioni concettuali tramite proiezioni su porzioni del lobo temporale, andando a costituire il flusso ventrale; l'altro tipo di interfaccia è senso-motorio, dove le rappresentazioni sensoriali si interfacciano con la rappresentazione motoria attraverso proiezioni alle regioni temporo-parietali, costituendo così la via dorsale **(Hickok & Poeppel, 2004)**. Si riporta in Figura 6 un'immagine esplicativa.

Gli autori sostengono che i due flussi sono tanto condivisi quanto divergenti relativamente al tipo di compito in cui l'individuo è impegnato. In altre parole, il grado di attivazione di uno dei due flussi dipende dalla misura in cui un *task* linguistico coinvolge un aspetto grammaticale rispetto che semantico, il che equivale a stabilire se è implicato il sistema uditivo-motorio oppure quello uditivo-concettuale, e quanto. Tale discorso assume importanza anche se si considera il tipo di strategia che la persona mette in atto. Infatti, un compito verbale che apparentemente coinvolge il flusso di comprensione (ventrale), attiverà anche

quello di conversione in rappresentazioni articolatorie (dorsale) se l'individuo si avvarrà della mappatura articolatoria per aiutarsi nell'esecuzione del compito.

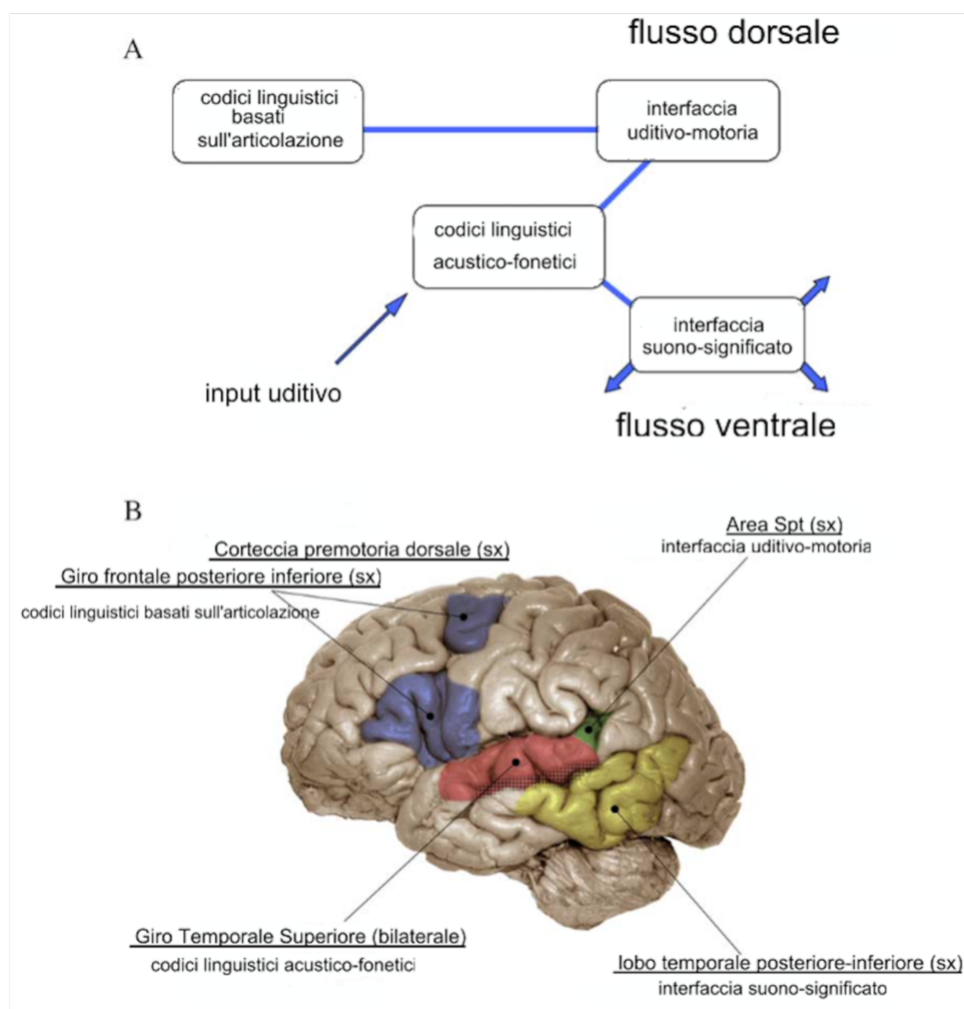


Figura 6. Modello del “doppio flusso” proposto da Hickok & Poeppel (A) e substrato neuroanatomico ad esso associato (B). Fonte: adattato da Hickok & Poeppel (2004).

Il lavoro di Nasios e colleghi precedentemente citato (**Nasios et al., 2019**), riassume efficacemente in una tabella le aree che sono interessate nel modello a doppio flusso di Hickok e Poeppel: la via dorsale, oltre alle strutture del lobo temporale dorsale posteriore e dell'opercolo parietale, coinvolge i lunghi tratti di sostanza bianca che collegano il lobo frontale a quello temporale e parietale, ovvero il fascicolo arcuato (AF) e le componenti indirette anteriori e posteriori del fascicolo longitudinale superiore (SLF) e, più nello specifico, i nuclei anteriori, i

quali a loro volta comprendono il giro frontale inferiore (ovvero la parte triangolare e opercolare), così come le porzioni ventrali del giro precentrale e le porzioni anteriori dell'insula; posteriormente, l'area temporale parietale silviana, ovvero l'area Spt (situata nella parte posteriore della regione sinistra del planum temporale), nella sua parte posteriore funge da “hub computazionale” e da interfaccia sensomotoria tra i due flussi, ed insieme al settore posteriore dell'insula, alle porzioni ventrali del giro sopramarginale, alle parti superiori del giro temporale superiore posteriore e del solco formano la giunzione temporo-parietale sinistra. Le vie del flusso ventrale, invece, distribuite bilateralmente in entrambi gli emisferi, comprendono il giro temporale superiore (STG), il solco temporale superiore (STS), il giro temporale medio e inferiore (MTG/ITG), il lobo temporale anteriore e collegano la corteccia frontale al lobo occipitale, temporale e parietale tramite lunghi fascicoli di sostanza bianca, tra cui la capsula esterna (EC), il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF), il fascicolo longitudinale inferiore (ILF) e il fascicolo uncinato (UF). Si riporta la Tabella 1, che non viene tradotta, ma lasciata nella versione originale in Inglese.

Tabella 1. Modello del doppio flusso: principali centri e connessioni di sostanza bianca dei flussi dorsale e ventrale secondo il modello di Hickok e Poeppel. Fonte: Nasios et al. (2019).

	Dorsal stream (left dominant)	Ventral stream (bilaterally distributed)
Main “hubs”	(i) Inferior frontal gyrus (ii) Ventral portions of the precentral gyrus (iii) Anterior portions of the insula (iv) Posterior sector of the insula (v) Ventral portions of the supramarginal gyrus (vi) Area Spt	(i) Superior temporal gyrus (STG) (ii) Superior temporal sulcus (STS) (iii) Middle and inferior temporal gyri (MTG/ITG)—anterior temporal lobe (ATL)
Main fascicles	(i) Articulate fasciculus (AF) (ii) Posterior components of the superior longitudinal fascicle (SLF)	(i) External capsule (EC) (ii) Inferior fronto-occipital fascicle (IFOF) (iii) Inferior longitudinal fascicle (ILF) (iv) Uncinate fascicle (UF)

Come ci mostra un importante lavoro di *review* pubblicato nel 2014, che esamina il modello del doppio flusso, mappare la connettività dei circuiti in

questione si è rivelata una sfida piuttosto complessa, in quanto le fibre di sostanza bianca interessate includono tratti di organizzazione di difficile comprensione, come il sistema piramidale discendente, le anse cortico-striatali e le lunghe fibre di associazione che collegano le regioni frontali inferiori e premotorie del lobo frontale e il sistema cortico-cerebellare (**Dick et al., 2014**). Concentrandosi in un primo momento sul flusso dorsale, viene qui sottolineato che il tratto di connessione tra il fascicolo longitudinale superiore e il fascicolo arcuato (cioè il principale tratto di fibre del flusso dorsale) rimane oggetto di controversia, sia rispetto alla sua precisa localizzazione che al suo funzionamento, nonostante negli ultimi anni il lavoro di *imaging* con tensore di diffusione (DTI) e di dissezione delle fibre smussate abbia condotto all'elaborazione di diversi modelli, così come delle recenti prove emergenti indichino che questo percorso sia implicato nell'elaborazione della fonologia e della sintassi durante la produzione e la comprensione del parlato. La situazione appare analoga se si considera il flusso ventrale. Gli autori, infatti, riportano come di fronte ai molteplici modelli che sono stati suggeriti, la comprensione del funzionamento delle vie ventrali, oltre che della loro corretta caratterizzazione anatomica, è di fatto ostacolata dalla necessità di definire meglio la connettività anatomica delle vie stesse. Si evince che sono emerse prove di una funzione sintattica, oltre che semantica, del fascicolo uncinato, ma incoerenti; allo stesso modo, è difficile identificare le funzioni della capsula estrema, poiché il suo tratto di fibre è fortemente associato a quello del fascicolo uncinato e a quello del fascicolo fronto-occipitale inferiore, per cui dall'anatomia dipende il funzionamento sia a livello sintattico che semantico dove, appunto, la capsula

estrema è implicata. Ancora, per gli autori è prematuro stabilire se il fascicolo longitudinale mediale svolga un ruolo di supporto della funzione linguistica. Infine, sottolineano l'imprescindibilità di come le informazioni elaborate in questi flussi vengano poi inviate ai muscoli coinvolti nel parlare, coinvolgendo così il sistema motorio e il cervelletto.

Dunque, per quanto il modello del doppio flusso lasci aperte numerose questioni tutt'oggi dibattute, sia di carattere anatomico che funzionale, rappresenta senza dubbio un modello valido nel tentativo di comprendere l'intricata rete dei *pattern* linguistici. Si è deciso di riportare tre figure, che gli autori della *review* appena citata hanno utilizzato, per l'efficacia visiva di cui queste godono nel mostrare le componenti del flusso dorsale (Figura 7), quelle del flusso ventrale (Figura 8), e infine una visione di entrambi i flussi in una sezione coronale (Figura 9).

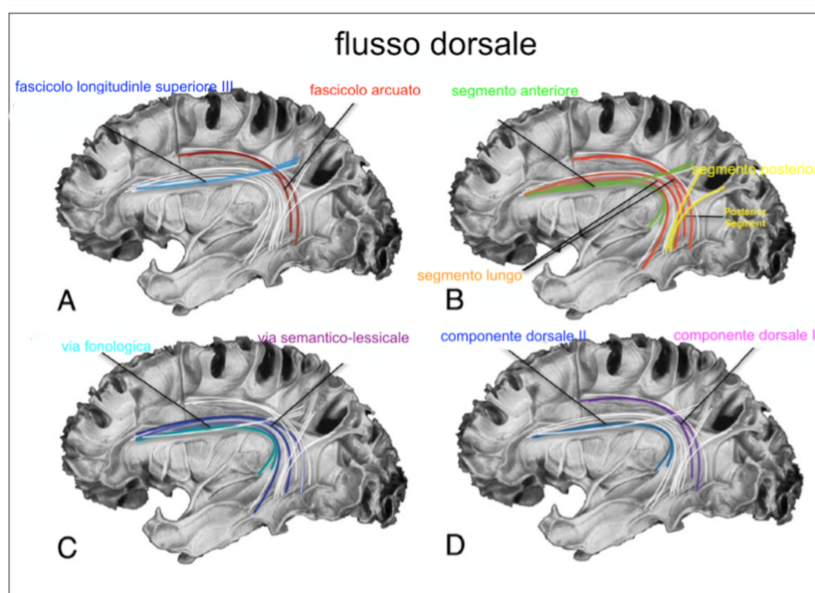


Figura 7. Differenti modelli del tratto di connessione tra il fascicolo longitudinale superiore (SLF) e il fascicolo arcuato (AF) del flusso dorsale. Fonte: adattato da Dick et al. (2014).

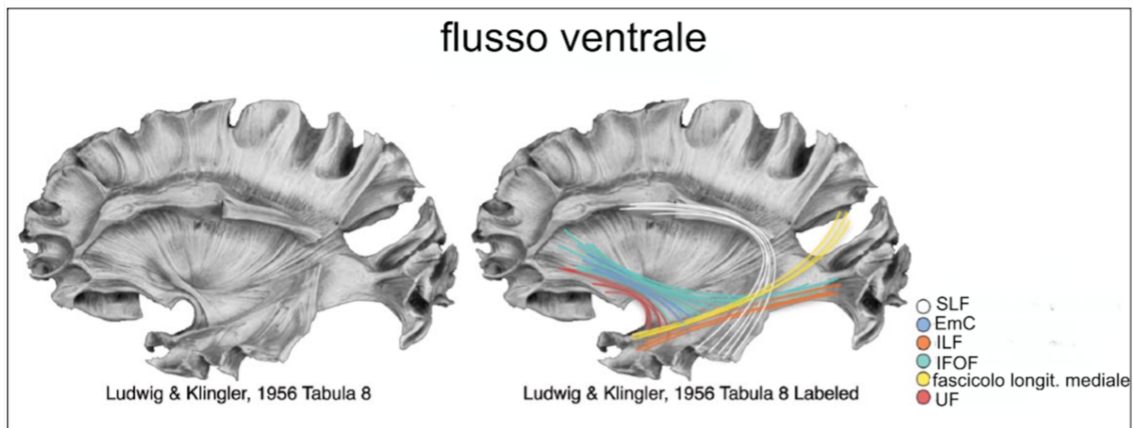


Figura 8. Vie di flusso ventrale. Fonte: adattato da Dick et al. (2014).

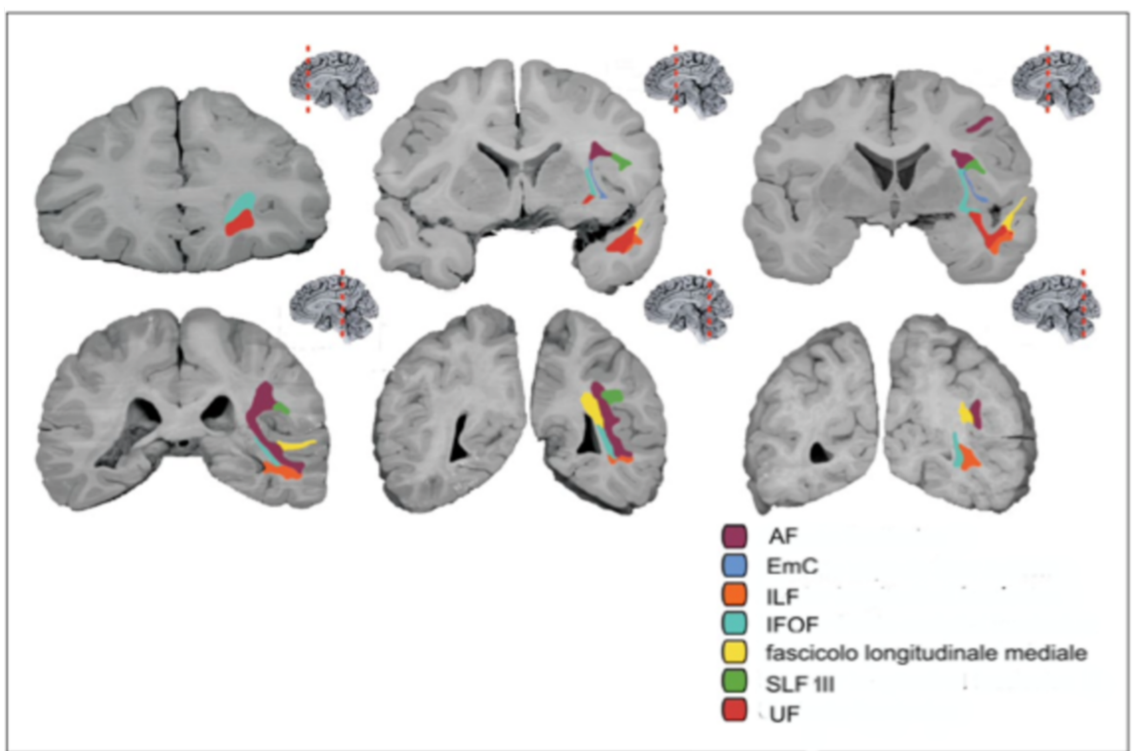


Figura 9. Rappresentazione schematizzata del modello del doppio flusso (dorsale e ventrale); in realtà i tratti di fibre si incrociano e sovrappongono. Fonte: adattato da Dick et al. (2014).

Incentrato all'analisi dei correlati anatomici del modello del doppio flusso è lo studio di Saur e colleghi (2008), che aveva come obiettivo quello di identificarne le basi neuroanatomiche integrando le immagini fMRI con quelle del tensore di diffusione DTI durante lo svolgimento di due compiti linguistici. Ciò che gli autori hanno osservato è che il fascicolo arcuato (AF) dorsale e longitudinale

superiore (SLF) sono coinvolti nell'interazione temporo-frontale durante la ripetizione di pseudoparole, mentre l'interazione delle medesime regioni durante la comprensione linguistica è mediata dalla capsula ventrale estrema (EmC), in linea con i risultati appena mostrati e a supporto, dunque, del lavoro di Hickok e Poeppel.

Ci si è voluti soffermare sul modello da loro proposto per l'importanza di cui gode all'interno della letteratura consultata. Un altro interessante interesse di indagine riguarda quelle situazioni in cui sono le condizioni patologiche o di deficit funzionale a rappresentare uno spunto per la ricerca. Nel prossimo paragrafo, verranno considerati gli aspetti che scaturiscono da alcune di queste prospettive.

1.3 Indagare i correlati neuroanatomici a partire dai danni cerebrali

Le evidenze che sono state riportate finora sono state elaborate prevalentemente in situazioni fisiologiche. Come si enfatizzava all'inizio di questo capitolo, è fondamentale considerare i quadri patologici e disfunzionali per comprendere anatomicamente e funzionalmente la complessa rete linguistica umana. Una situazione che appare paradossale ci aiuta a far luce su questi aspetti. È stato espresso (**Hickok & Poeppel, 2004**) che una corretta esecuzione di compiti linguistici sublessicali sta alla base della comprensione linguistica. Detto in altri termini, se si ha accesso a strutture di base come rappresentazioni fonemiche o sillabiche, allora si avrà automaticamente accesso a rappresentazioni più elaborate, come quelle semantiche. L'evidenza, però, e qui si presenta il paradosso, mostra che ci sono pazienti che eseguono correttamente un *task* di identificazione o discriminazione di sillabe e fonemi, pur

tuttavia non avendo accesso alla comprensione delle parole. Pare dunque che ci siano circuiti neurali coinvolti in compiti sublessicali che vanno oltre a quelli di comprensione, come continuano a riferire gli autori. Inoltre, si presenta pure la situazione inversa, in cui pazienti in grado di comprendere il significato di una parola falliscono compiti di identificazione o discriminazione di sillabe. Ciò ha portato a sostenere l'idea che esista una doppia dissociazione tra comprensione e *performance* in *tasks* sublessicali. Tale evidenza potrebbe essere significativa se si considerano pazienti con danni o disfunzioni a livello di linguaggio, come nel caso delle afasie. È questo il caso che ha spinto Kümmerer e colleghi ad intraprendere uno studio su 100 pazienti con ictus afasico, che li ha portati ad incrociare la tecnologia VLBM (*voxelwise lesion-behaviour mapping*) con i tratti di fibre di sostanza bianca che vanno a costituire i flussi dorsale e ventrale, osservando così che i deficit di comprensione si associano a danni cerebrali temporo-frontali, dove i tratti maggiormente colpiti sono stati quelli della via della capsula estrema ventrale (che si ricorda essere uno dei principali tratti di sostanza bianca del flusso ventrale), mentre i disturbi della ripetizione si associano a un danno temporo-parietale (che riguarda le vie del flusso dorsale), soprattutto al tessuto sottocorticale corrispondente alla via del fascicolo arcuato e del fascicolo longitudinale superiore a livello dorsale (**Kümmerer et al., 2013**). Questi risultati sostengono l'ipotesi della dissociazione tra i due percorsi. Per gli autori, inoltre, i danni che si verificano a questi tratti di sostanza bianca, dorsale o ventrale, contribuiscono ai sintomi di due tipi di afasie, rispettivamente quella di conduzione, caratterizzata da deficit nella ripetizione ma con comprensione preservata in buona parte, e quella sensoriale transcorticale, dove è la

comprensione ad essere compromessa ma non la produzione. Tali sindromi sono state meglio trattate nel lavoro che ha visto l'implementazione di un modello neurocomputazionale del linguaggio nominato *Lichteim2* per combinare le informazioni neuroanatomiche con i modelli neurocomputazionali (**Ueno et al., 2011**) e che supporta il modello del doppio flusso, a partire dal modello classico di Lichteim, che viene esteso computazionalmente. Nello specifico, sono state eseguite delle simulazioni che hanno condotto a una sintesi delle manifestazioni sintomatologiche delle afasie classiche (correlate a ictus) o progressive (come nel caso della demenza) e della relativa localizzazione dei danni sottostanti, giungendo così ad osservare una divisione parziale del lavoro da parte dei due percorsi – ventrale per la comprensione e dorsale per la ripetizione – e una certa loro indipendenza e autonomia funzionale, gettando luce su quello che, più che un paradosso, si rivela un modello in grado di mostrare una mappatura dove i due percorsi appaiono paralleli. A sostenere l'ipotesi dei doppi percorsi per l'articolazione linguistica e l'elaborazione semantica è lo studio condotto su 99 individui afasici a seguito di un ictus dell'emisfero sinistro, i quali sono stati valutati su un'ampia gamma di funzioni linguistiche basate sull'elaborazione del linguaggio a livello di parola (inteso come elemento costitutivo primario del linguaggio) e sottoposti alla mappatura dei sintomi delle lesioni basata sul voxel VLSM (**Bates et al., 2003**), per giungere a una divisione ulteriore a quella del doppio flusso, ovvero quella di significato rispetto alla forma, e di riconoscimento rispetto alla produzione (**Mirman et al., 2015**). Come peraltro già sostenuto in precedenza (**Dick et al., 2014**), ovvero che le versioni esistenti in letteratura dei percorsi a doppio flusso differiscono nell'individuazione precisa delle strutture

anatomiche sottostanti, si evidenzia anche qui la complessa distribuzione anatomica e funzionale interessata in una dissociazione tra processi semantici e fonologici e processi di input e output. Come Mirman e colleghi enfatizzano **(Mirman et al., 2015)**, i processi di elaborazione fonologica coinvolgono le regioni peri-silviane, suddivisibili in sopra-silviane per la produzione del parlato (in accordo con la corrente dorsale) e infra-silviane per il riconoscimento del parlato (in accordo con la corrente ventrale); le regioni extra-silviane interessate nell'elaborazione semantica sono anch'esse suddivise tra processi di produzione e di riconoscimento. Più nel dettaglio, sia i deficit di elaborazione semantica che fonologica possono essere suddivisi in riconoscimento e produzione, dove un deficit (semantico o fonologico) in produzione varia indipendentemente dalla gravità del deficit (semantico o fonologico) nel riconoscimento, e una compromissione della produzione semantica è stata fortemente associata a delle lesioni (specifiche) al lobo temporale anteriore sinistro, mentre dei deficit di riconoscimento semantico multimodale si associano a una ridotta connettività tra il lobo frontale e altre aree cerebrali implicate nell'elaborazione semantica. Inoltre, i deficit semantici multimodali, conseguenti a un ictus unilaterale dell'emisfero sinistro, deriverebbero da un danno a un tratto convergente di fibre di sostanza bianca che gli autori definiscono "a collo di bottiglia" e comprendente il fascicolo uncinato (UF), il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF) e le radiazioni talamiche anteriori, il che comprometterebbe le connessioni tra le porzioni inferiore e media del lobo frontale con le regioni temporali, parietali e occipitali coinvolte nell'elaborazione semantica. In particolare, quindi, tale tratto di sostanza bianca convergente sarebbe fortemente vulnerabile, comportando

così che una piccola lesione possa compromettere l'elaborazione semantica attraverso più modalità. Da qui si evince che lesioni (specifiche) al lobo temporale anteriore sinistro si associano a deficit semantici specifici (in particolare il recupero della parola basato sulla semantica), mentre deficit semantici multimodali sono associati a un danneggiamento delle fibre di sostanza bianca.

Ciò che appare evidente è l'importanza dei tratti fibrosi di sostanza bianca, che fungono da cruciali snodi di collegamento tra specifici *hub* corticali. Proprio nella loro funzione di associazione tra diverse aree della rete linguistica si può cogliere l'aspetto intrinseco di vulnerabilità, che si manifesta a livello di rete, tanto che dei deficit a questi tratti portano a compromissioni multimodali, quindi diffuse su più livelli. Attraverso una mappatura dei sintomi da lesione a livello regionale, Fridriksson e colleghi (**2018**) hanno constatato che danni a tratti di fibre di specifici *hub* corticali quali la pars opercularis e triangluaris (area di Broca), il giro angolare e sopramarginale, il giro temporale superiore posteriore e medio temporale, oltre che all'area Spt (che si ricorda essere un'interfaccia tra i due flussi svolgendo un importantissimo ruolo di collegamento tra questi), sortiscono effetti negativi a livello di parola anche a mesi di distanza dalla comparsa di un ictus, e che interessano processi multipli in cui entrambi i flussi, dorsale e ventrale, sono implicati. Quindi, se è vero che deficit della componente motoria si riconducono principalmente al flusso dorsale, mentre quelli di comprensione a livello ventrale, è altresì supportato che alcuni tratti, come quelli appena riportati, sono maggiormente coinvolti (e quindi anche potenzialmente vulnerabili) nell'elaborazione linguistica interconnessa tra i due flussi, spesso non totalmente differenziabili, e pertanto di interesse complessivo per la comunicazione

(Fridriksson et al., 2018). Tale concetto è espresso efficacemente da Saur e colleghi, i quali propongono che una dicotomia funzionale delle due reti è il risultato di una situazione sperimentale artificiale, e che è lecito supporre che nel discorso proposizionale queste due interagiscano **(Saur et al., 2008)**.

Come si ha avuto modo di vedere, i casi di pazienti con danni a determinate aree del cervello, come nel caso di un ictus cerebrale, rappresentano un'opportunità di studio delle funzionalità delle aree danneggiate, proprio a partire dai deficit implicati, come appunto per le afasie. Si è inoltre potuto osservare come, all'interno di una situazione complessa come quella di rete, diversi autori si siano rifatti al modello del doppio flusso, la cui utilità va oltre la semplicità espositiva di cui gode. Vengono ora riportati altri modelli, che si è deciso di inserire per la loro rilevanza, nel tentativo di cogliere le intricate connessioni tra i tratti di fibre interessati. In particolare, ci si basa su un recente lavoro di rassegna.

1.4 Una *review* di modelli recenti

È proprio per la complessità anatomica e funzionale di queste interazioni che in letteratura sono molteplici i tentativi volti a descriverne e spiegarne la natura. Spesso, un lavoro di integrazione di più voci può risultare chiarificante per la visione d'insieme che offre. È questo il caso dell'articolo di Shalom e Poeppel, pubblicato nella rivista accademica *The Neuroscientist*, che incorpora i contributi recenti più significativi per giungere alla proposta di un modello di neuroanatomia funzionale dell'elaborazione del linguaggio tramite la formulazione di due ipotesi integrative **(Shalom & Poeppel, 2008)**. Prima di esporre il modello integrato da

loro posposto, si riportano i quattro lavori principali su cui si è concentrato lo studio di revisione. Si fa riferimento al modello del doppio flusso (**Hickok & Poeppel, 2004**), già ampiamente esposto e quindi non trattato ulteriormente; il modello di Price (**Price, 2000**), incentrato principalmente sul livello lessicale; il modello di Friederici, rispetto alla comprensione di frasi come risultato di un processo di sintesi di elementi sintattici, semantici e prosodici (**Friederici, 2002**); infine, il modello di Indefrey e Levelt, centrato sulla produzione (**Indefrey & Levelt, 2004**).

Il contributo di Price, per come è riportato dagli autori (**Shalom & Poeppel, 2008**), si articola in continuità con il modello classico esposto all'inizio di questa trattazione; infatti, per l'autrice, l'analisi acustico-fonetica delle parole avviene a livello della corteccia temporale superiore posteriore, sebbene Price collochi l'esatta posizione all'altezza del solco temporale superiore e non del giro temporale superiore (area di Wernicke) e, analogamente, sostiene che il ruolo di pianificazione articolatoria, che si è detto essere svolto dall'area di Broca, sarebbe svolto anche dall'insula anteriore. Il modello da lei ha elaborato, e che Shalom e Poeppel riportano, vede l'esistenza di due percorsi adibiti al recupero fonologico-lessicale: uno semantico, attraverso la corteccia temporale inferiore posteriore, e uno non-semantico, attraverso la corteccia temporale superiore posteriore. Il recupero fonologico-lessicale avviene dopo un'analisi delle parole che può essere visiva, tramite la corteccia temporale inferiore posteriore e quella temporo-occipitale, oppure acustica, grazie alla corteccia temporale superiore, a cui si aggiunge una rappresentazione semantica in una rete che include il giro angolare e la corteccia temporale inferiore anteriore. Secondo gli autori, uno dei

vantaggi del contributo di Price è proprio quello di aver enfatizzato il coinvolgimento del giro angolare (del lobo parietale) e della corteccia temporale inferiore anteriore, implicate nell'elaborazione semantica.

Il contributo di Friederici offre una panoramica interessante del processo di costruzione delle frasi, che avviene attraverso una rete temporo-frontale bilaterale. L'autrice delinea due aspetti principali su cui si poggia la propria teoria: uno riguardante l'anatomia funzionale dei processi coinvolti, e l'altro concernente l'ordine temporale di svolgimento e l'interazione tra i processi sintattici e semantici. Inoltrandoci più specificamente nel suo modello neurocognitivo (**Friederici, 2002**), partendo proprio dal secondo aspetto portante appena citato, si trova la proposta di un processo di comprensione delle frasi che avviene in tre fasi temporalmente distinte, come si evince da un ampio lavoro elettrofisiologico e dati di *imaging* cerebrale. Nella fase 1 (100-300 ms) si forma la struttura sintattica a partire dall'analisi delle informazioni sulla categoria delle parole; durante la fase 2 (300-500 ms) hanno luogo i processi lessico-semantici e morfosintattici che hanno come obiettivo l'assegnazione dei ruoli tematici alle informazioni appena elaborate; infine, la fase 3 (500-1000 ms) è la finestra temporale in cui le diverse informazioni ottenute vengono integrate. L'autrice giustamente sottolinea come l'elaborazione di informazioni sintattiche e semantiche delle frasi di *input* presentate uditivamente necessiti dell'integrazione delle informazioni prosodiche, non presenti quando l'*input* è visivo (frasi scritte). Dunque, secondo Friederici, da un punto di vista temporale l'elaborazione sintattica precede quella semantica, prima che le due vengano integrate con anche informazioni prosodiche, se presenti. Per quanto riguarda, invece, il

substrato anatomico, a livello macroscopico viene identificata una rete temporo-frontale bilaterale: nell'emisfero sinistro si elaborano principalmente gli aspetti strutturali di sintassi e semantica, mentre nel destro quelli prosodici. Nel dettaglio, le regioni temporali supportano prevalentemente i processi di identificazione a livello sintattico, in particolare si fa riferimento al giro temporale superiore (STG) anteriore sinistro e al giro temporale superiore (STG) posteriore destro, quest'ultimo per gli elementi prosodici. Sempre per quanto riguarda la sintassi, le aree frontali interessate sono la BA 44 e l'adiacente opercolo frontale. I processi di formazione di relazioni con elementi semantici, che coinvolgono aspetti di pianificazione e di memoria, sono invece supportati dalle regioni frontali, in particolare all'altezza delle aree BA 45/47, mentre temporalmente le informazioni semantiche interessano il giro temporale medio (MTG). In breve, per avere una visione sintetizzata del modello di comprensione di Friederici, una prima fase (100-300 ms) di analisi sintattica interessa le regioni temporali (sinistre) che identificano elementi fonetici e lessicali; la corteccia frontale (sinistra) è coinvolta nella costruzione di relazioni semantiche e strutturali che interessano la fase 2 (300-500 ms); la terza fase (500-1000 ms) è di integrazione. Inoltre, si ritiene che anche le cortecce temporali e frontali destre siano coinvolte, rispettivamente nell'elaborazione di parametri prosodici e melodici.

Il lavoro di Indefrey e Levelt non si discosta molto da quello di Friederici. Infatti, un grosso lavoro di meta-analisi rispetto al processo di produzione di parole (82 esperimenti inclusi nello studio) e di percezione uditiva di parole e non-parole (26 esperimenti), ha mostrato come le due operazioni si svolgano interattivamente sia da un punto di vista temporale che spaziale. Come è riportato

nella *review* (Indefrey & Levelt, 2004), si osserva che il processo di produzione verbale (selezione lessicale, recupero del codice fonologico, sillabazione, preparazione fonetica e articolatoria) rispetta i vincoli temporali che i processi di percezione del parlato impongono ai processi di produzione stessi. A partire dalla presentazione di stimoli visivi (in cui il compito richiesto è di nominarli), gli autori hanno calcolato che la finestra temporale necessaria per l'accesso al concetto lessicale si aggira tra i 150 e i 200 ms, a cui segue una finestra di durata massima di 150 ms in cui vengono selezionati dei nodi-lemma (componenti sintattiche); quindi, a 600 ms dalla presentazione dello stimolo iniziale, comincia la codifica articolatoria (produzione) e, per sottrazione, è possibile calcolare che tra la seconda finestra temporale e la produzione verbale si susseguono una prima fase di accesso al codice fonologico, e una di sillabazione, all'incirca comprese in un intervallo temporale che va dai 300 ai 600 ms. Inoltre, a conferma del fatto che tale processo di produzione è influenzato dal processo di percezione, gli autori riportano l'evidenza di due effetti robusti quali l'interferenza semantica e la facilitazione fonologica, che possono rallentare o velocizzare il processo, così come il processo di auto-monitoraggio della voce che, tramite un circuito a *loop*, monitora la produzione a partire dalla percezione della propria voce. A questo punto, se ai dati cronometrici delle finestre temporali si aggiungono le regioni cerebrali attivate, è possibile giungere a un quadro complessivo del flusso di attivazione implicato nella produzione di parole. A partire dalle regioni occipitale e ventrotemporale attivate dalla percezione visiva dello stimolo, si ha l'attivazione del giro temporale medio (MTG) sinistro nella fase di selezione lessicale, l'attivazione del lobo temporale posteriore sinistro (area di Wernicke), in

particolare le sezioni posteriori del giro temporale medio (MTG) e superiore (STG), mentre le aree adibite alla produzione, cioè alle fasi di sillabazione e preparazione fonetica e articolatoria, attivano il giro frontale inferiore (IFG) e posteriore sinistro (area di Broca) oltre che alle aree sensomotorie, come l'area motoria supplementare (SMA) e il cervelletto. Infine, la fase di automonitoraggio attiva bilateralmente le aree temporali superiori. Come gli autori tengono a sottolineare, specialmente a livello del lobo temporale, questo modello converge con quello di Hickok e Poeppel. Significativo è anche il fatto che, per quanto riguarda il lobo temporale, sono state identificate otto regioni in comune che vengono attivate sia nella fase di percezione che di produzione, ovvero il giro temporale posteriore superiore bilaterale e medio, il giro temporale superiore anteriore sinistro, il giro temporale medio e posteriore sinistro, il giro temporale medio posteriore sinistro e il giro frontale inferiore posteriore sinistro.

Si riporta in Figura 10 una rappresentazione schematica del modello appena proposto. Si noti la somiglianza con la rappresentazione di Hickok e Poeppel mostrata in Figura 6.

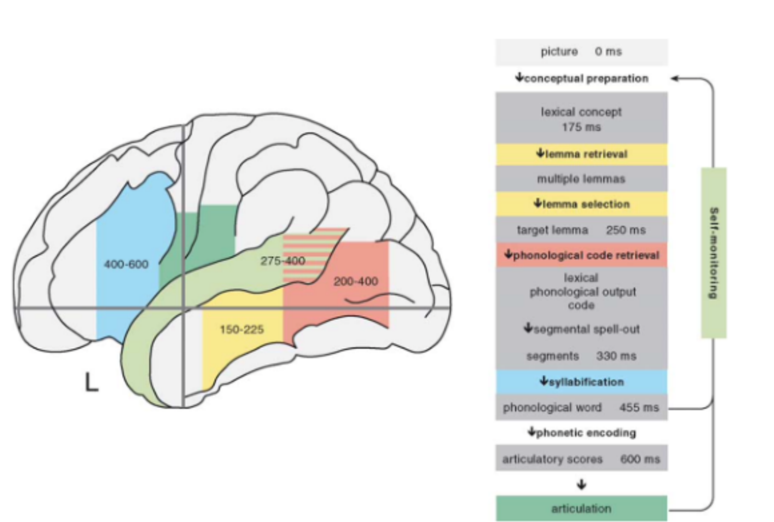


Figura 10. Rappresentazione schematica del modello di Indefrey e Levelt (2004) del processo di produzione di parole, scaturito dal loro lavoro di metanalisi. Indefrey & Levelt, 2004.

Giallo: selezione lessicale; Rosa: recupero del codice fonologico; Azzurro: sillabazione; Verde scuro: articolazione; Verde chiaro: automonitoraggio.

Con l'esposizione di questi modelli, Shalom e Poeppel si sono addentrati negli aspetti specifici dei più recenti contributi concettuali dell'anatomia funzionale del linguaggio. Come loro stessi sostengono (**Shalom & Poeppel, 2008**), i quattro modelli cardine qui proposti si basano su domini ristretti, e l'obiettivo posto era quello di un confronto degli attributi chiave di questi modelli per giungere a una visione unificata. In questo modo, il principio organizzativo da loro suggerito si fonda su due ipotesi integrative, esplicitate in una figura riassuntiva qui riportata (Figura 11).

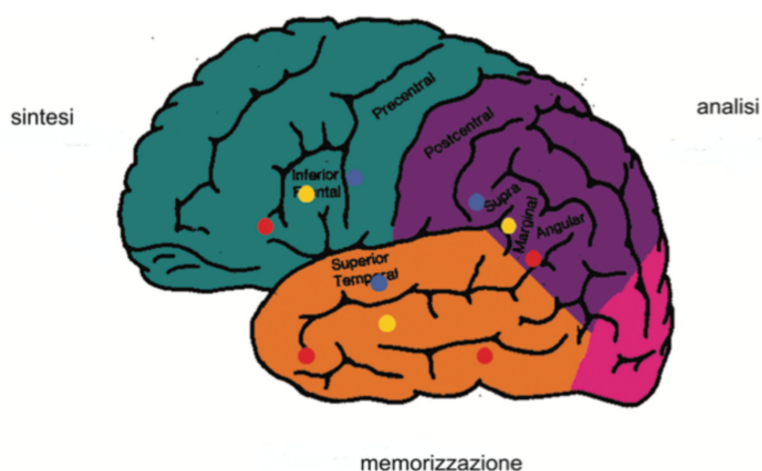


Figura 11. Rappresentazione riassuntiva del modello integrato di Shalom & Poeppel (2008). Si noti innanzitutto la suddivisione funzionale tra i lobi: temporale per la memorizzazione, parietale per l'analisi e frontale per la sintesi. Inoltre, si noti un gradiente spaziale da superiore a inferiore per ciascun lobo: con informazioni fonetiche/fonologiche mappate in campi più superiori/dorsali (blu=suoni), informazioni sintattiche nel mezzo (giallo= parole) e rappresentazioni semantiche più inferiormente/ventralmente (rosso = significato). Fonte: adattato da Shalom & Poeppel (2008).

In definitiva, la visione d'insieme qui proposta (**Shalom & Poeppel, 2008**) vede una prima ipotesi sostenere che i lobi differiscono nel tipo di funzione linguistica, con il lobo temporale come sede dell'immagazzinamento (memorizzazione) di elementi lessicali e della fase di recupero degli stessi, il lobo parietale adibito

all'analisi degli elementi recuperati, e quello frontale alla sintesi, ovvero alla combinazione di questi pezzi. Con la seconda ipotesi, ognuno dei tre lobi viene suddiviso spazialmente in tre parti (nello specifico si fa riferimento alle zone inferiori dei lobi frontale e parietale e all'intero lobo temporale), con le aree dorsali coinvolte nell'elaborazione fonologica (in blu in Figura 11), quelle centrali nell'elaborazione morfosintattica (in giallo) e le aree inferiori in quella semantica (in rosso).

Per quanto sia stata più volte rimarcata la complessità anatomica e funzionale dei circuiti linguistici, la proposta di Shalom & Poeppel riveste un'importanza non indifferente tra i modelli presenti in letteratura sulla mappatura funzionale rispetto all'anatomia. Un punto di forza è indiscutibilmente lo sguardo d'insieme che il modello offre. Infatti, la prospettiva integrata che è stata qui adottata, include e raccoglie le componenti anatomiche e funzionali di tre emisferi, i quali vengono ulteriormente suddivisi e analizzati rispetto alle loro caratteristiche e funzionalità. Sicuramente, ciò è possibile grazie alla preziosità di un lavoro di meta-analisi, come lo è per le altre riportate in questa trattazione, risiede nella visione ampia ed inclusiva degli studi specifici che, per entrare nel dettaglio del proprio dominio di analisi, devono, naturalmente, sacrificare quegli aspetti unificanti derivanti da una visione più ampia anche se meno dettagliata.

In letteratura sono presenti numerosi modelli ricavati da studi sul funzionamento delle aree del linguaggio. È stato necessario fare una selezione dei lavori che più sono stati ritenuti adatti ad essere considerati in questa sede. Per concludere, si riepilogano i passaggi che sono stati esposti in queste pagine.

1.5 Sintesi del capitolo

Si cerca ora, per riassumere, di ripercorrere in poche righe i modelli che si sono scelti di riportare in questo capitolo e che mostrano l'andamento progressivo delle conoscenze riguardanti la strutturazione cerebrale del linguaggio. Si è partiti con l'espone le prime conoscenze che sono state rese disponibili dal lavoro di Broca, quindi ampliate da Wernicke, Lichtheim e Geschwind, fino al modello che porta il loro nome e che è stato definito il modello classico. Si è quindi discusso circa l'obsolescenza della visione modulare che sta alla base di questo modello, mostrando come modelli sorti più di recenti adottino una visione di rete più interattiva. Si è così giunti ad analizzare i tratti di fibre che fungono da collegamento tra specifici *hub* corticali e che nell'insieme disegnano l'intricato pattern dei *network* linguistici. Si è resa esplicita la difficoltà di delineazione degli specifici tratti di fibre, sia nella loro disposizione anatomica che nel ruolo giocato nelle diverse fasi di elaborazione linguistica, andando questi a sovrapporsi in fasci "a collo di bottiglia" e interagendo in maniera dunque non isolata e specifica. Rifacendosi al modello del doppio flusso si è potuto osservare come si possano distinguere due principali flussi, quello ventrale, esteso bilateralmente e deputato alla comprensione, e uno dorsale, lateralizzato a sinistra e coinvolto nei compiti di percezione e produzione del parlato. Si è visto, inoltre, come tale prospettiva abbia influenzato altri lavori, offrendo una panoramica condivisa tra diversi esperti, e trovandosi alla base anche di studi che sono stati condotti avvalendosi di pazienti con danneggiamenti cerebrali, mostrando, attraverso i fenomeni di ictus e afasie, come specifiche aree siano effettivamente implicate in compiti di comprensione o di produzione e fino a che punto tali compiti possano essere

dissociati. Si è dunque approdati alla disamina di ulteriori modelli tra i più recenti, provando ad offrire una visione integrata degli sforzi che sono stati fin qui compiuti nel difficile tentativo di comprendere l'anatomia del linguaggio.

Il lavoro svolto in questo capitolo serve per disporre di una panoramica del funzionamento cerebrale nelle fasi di attività linguistica. Il capitolo successivo tratta il fenomeno delle allucinazioni uditive, sempre su base anatomica. L'intento qui posto è quello di riuscire ad effettuare un confronto tra il fenomeno linguistico e quello allucinatorio, per comprendere se e in che modo il linguaggio è implicato in tale processo. Se le aree che si attivano durante un fenomeno di allucinazione uditiva sono le stesse che si attivano durante fasi di elaborazione linguistica, come la percezione o la produzione, allora è lecito supporre l'implicazione delle aree medesime nel fenomeno allucinatorio, riscontrando nel linguaggio un elemento essenziale alla base di tale espressione, più o meno psicopatologica. Si partirà proprio ad esaminare il ruolo del linguaggio all'interno del fenomeno allucinatorio uditivo, sondando il substrato anatomico e tentando di analizzarne il funzionamento.

CAPITOLO 2: LATERALIZZAZIONE EMISFERICA NELLE ALLUCINAZIONI UDITIVE

2.1 Il “fallimento della dominanza” del linguaggio

In questo capitolo la trattazione si focalizza sul fenomeno allucinatorio di tipo uditivo, che viene messo in relazione sia alle funzioni linguistiche, che alla psicopatologia. Come si avrà modo di vedere, questi argomenti non possono essere trattati se non in relazione tra loro. Di per sé, il fenomeno allucinatorio non è da ritenersi esclusivamente di natura psicopatologica; esistono, infatti, svariati esempi quotidiani di eventi con caratteristiche allucinatorie che non costituiscono né una sofferenza né un fenomeno ricorrente per l'individuo che li sperimenta. La questione assume un altro aspetto, decisamente più critico, quando questi cominciano a diventare invadenti e invalidanti, oltre che frequenti. Queste sono situazioni che possono sconfinare nella psicopatologia, e più specificamente nello spettro dei disturbi psicotici. In letteratura sono moltissimi gli studi che contemplano tale fenomeno all'interno di una diagnosi di schizofrenia, come è inoltre possibile trovare studi che provano a far luce sulla distinzione tra esperienza fisiologica e patologica. Innanzitutto, si riporta di seguito la definizione di allucinazione presente nel DSM-5:

“[...] Esperienza simil-percettiva che ha la chiarezza e l'impatto di una percezione reale ma senza la stimolazione esterna dell'organo sensoriale pertinente. Le allucinazioni vanno distinte dalle illusioni, in cui uno stimolo esterno viene percepito o interpretato in modo erroneo. L'individuo può rendersi conto o meno della natura non veritiera dell'allucinazione. Un individuo con un'allucinazione

può riconoscere come falsa l'esperienza sensoriale, mentre un altro può essere convinto che sia reale. Il termine allucinazione non viene ordinariamente applicato alle false percezioni che si manifestano durante l'attività onirica, nel corso dell'addormentamento (ipnagogiche) o nel momento del risveglio (ipnopompiche). Esperienze allucinatorie transitorie possono manifestarsi in individui non affetti da disturbi mentali".

A questa definizione seguono le specifiche sulla tipologia dell'allucinazione, che nel nostro caso è di tipo uditivo. In queste righe, oltre ad essere sottolineata la differenza con altre manifestazioni quali illusioni e false percezioni, viene rimarcato il grado di consapevolezza che l'individuo può avere di tale esperienza, e anche la natura stessa dell'allucinazione, la quale può essere transitoria e non per forza psicopatologica. È lecito supporre, poi, che nella pratica clinica l'attenzione si concentri prevalentemente sui casi di sofferenza associata all'esperienza allucinatoria, come appunto avviene nella psicosi. Nello specifico, e sempre in riferimento al DSM-5, la presenza di (possibili) allucinazioni rientra nel criterio A del disturbo psicotico breve, anche nei casi in cui sia indotto o dovuto da altre condizioni mediche, del disturbo schizofreniforme, della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo. Comunque, al di là della sintomatologia, ciò che interessa capire in questa sede è il funzionamento di questi episodi, ed è qui che si riscontra la relazione con i circuiti linguistici.

È ormai divenuta celebre nel settore la cosiddetta ipotesi di Crow, che scaturisce, tra le altre cose, dall'osservazione dell'incidenza più o meno simile a livello mondiale della schizofrenia. Timothy J. Crow, noto psichiatra britannico che ha dedicato buona parte della sua attività di ricerca ad indagare le cause

della schizofrenia, ipotizza che la risposta al presunto paradosso per cui i disturbi dello spettro schizofrenico persistono a livello mondiale, nonostante il loro intrinseco svantaggio riproduttivo, possa essere dovuta a una diversità genetica legata all'evoluzione del linguaggio umano, la quale coinvolge la specializzazione progressiva degli emisferi cerebrali (**Crow, 1997**). Detto in altre parole, la persistenza di questa patologia, che al suo interno racchiude il fenomeno allucinatorio, è dovuta all'evoluzione, e in particolare a quella del linguaggio. Crow sostiene che la schizofrenia può essere dovuta a un'anomalia della funzione linguistica, ricondotta a una ridotta lateralizzazione cerebrale (o asimmetria) anatomica e funzionale, che è di norma presente e osservabile a livello della scissura di Silvio sul lato sinistro e nel planum temporale, solitamente più estesi. Questa può accompagnarsi a una perdita di massa corticale (volume di materia grigia) e a un corrispondente allargamento dei ventricoli cerebrali, e determinare un "fallimento della dominanza" del linguaggio. Inoltre, correlata alla dominanza del linguaggio è la manualità, anch'essa meno lateralizzata nei pazienti schizofrenici (così come è stato osservato per le diagnosi di discalculia e autismo) che nella popolazione generale, dove circa l'80-90% è destrimane e presenta una dominanza dell'emisfero sinistro per il linguaggio. Insieme ai suoi colleghi, Crow ha analizzato i punteggi di un test che era stato somministrato a 12000 bambini inglesi di 11 anni e ha riscontrato che l'indice di abilità manuale è il principale predittore di abilità verbali e non verbali, nonché di abilità matematiche e di scrittura, e che deficit sostanziali in tali abilità si osservano vicino al punto di pari abilità di mano, che viene definito "punto di indecisione emisferica". Gli individui che si posizionano vicino a questo punto mostrano un

ritardo nello sviluppo delle abilità verbali, specialmente coloro in cui c'è una discrepanza tra abilità manuale relativa e mano di scrittura (cioè mancini con abilità manuale positiva e destrorsi con abilità manuale negativa): è in questi casi che i sintomi della schizofrenia assumono un particolare significato (**Crow, 2000**). Crow ipotizza pertanto che, nella psicopatologia, il processo di differenziazione emisferica è incompleto e che la disfunzione che ne risulta è una perdita della distinzione tra pensiero e parola, in particolare tra i messaggi generati dall'individuo e quelli che riceve come ascoltatore.

In breve, ciò che suggerisce è una ridotta lateralizzazione emisferica a livello delle aree del linguaggio, dovuta probabilmente a dei processi genetici coinvolti nell'evoluzione della specie umana, che comporterebbe la comparsa di distorsioni a livello di pensiero e parola, come appunto accade per le allucinazioni uditive.

Si intende ora mostrare alcune evidenze sulla morfologia cerebrale di individui affetti da schizofrenia, per esaminare in seguito la relazione con il funzionamento delle aree coinvolte.

2.2 Aspetti strutturali di asimmetria e lateralizzazione

In una review del 2011, **Oertel & Linden** propongono che l'asimmetria funzionale del linguaggio sia associata all'asimmetria strutturale di due regioni perisilviane: anteriormente si fa riferimento alla 'pars triangularis' del giro frontale inferiore, corrispondente all'area di Broca, e posteriormente al 'planum temporale', quindi nel lobo temporale superiore in corrispondenza dell'area di Wernicke, evidenze che sembrano essere confermate anche da studi MRI post-

mortem. Di evidente importanza è lo studio che vede tra i protagonisti gli autori della review appena citata e che indaga la relazione tra la ridotta asimmetria del lobo temporale in relazione alla severità dei sintomi positivi della schizofrenia in pazienti con diagnosi di schizofrenia, in loro parenti di primo grado e in controlli sani (**Oertel et al., 2010**). I partecipanti sono stati sottoposti a *imaging* anatomico tridimensionale ad alta risoluzione e risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante la stimolazione uditiva e sono stati così combinati *l'imaging* strutturale e funzionale per valutare i cambiamenti dell'asimmetria del lobo temporale nei tre gruppi: è emersa una riduzione parametrica della normale asimmetria sinistra-destra nel lobo temporale, in particolare all'altezza del planum temporale e delle aree adiacenti, nei pazienti con schizofrenia, evidente nel volume di materia grigia e nell'attivazione cerebrale. Inoltre, i dati mostravano che la ridotta asimmetria si associava alla gravità dei sintomi positivi, comprese le allucinazioni uditive, e i dati relativi ai parenti di primo grado indicavano che questi si posizionavano ad un intervallo intermedio nel continuum che vede ad un estremo i controlli sani, e dall'altro i pazienti psicotici, mostrando perciò una parziale riduzione di lateralizzazione strutturale e funzionale. Sembra, dunque, che i sintomi positivi della schizofrenia, tra cui le allucinazioni uditive, possano essere spiegati da una disfunzione dell'emisfero sinistro, sia sul piano anatomico che funzionale.

Restando focalizzati sulle anomalie strutturali riguardanti la schizofrenia, Barta e colleghi chiariscono la relazione tra l'anatomia del planum temporale di entrambi gli emisferi e il volume di materia grigia sottostante in pazienti con questa diagnosi, riscontrando una sorprendente inversione della normale

asimmetria della superficie del planum temporale (Barta et al., 1997). Lo studio era volto a confermare questa loro precedente scoperta estendendo il campione ed osservando la relazione con il volume di materia grigia: come è mostrato in Tabella 2 (nell'originale inglese), l'asimmetria inversa della superficie del planum temporale nella schizofrenia si caratterizza per un'area molto più ampia sul lato destro e un'area leggermente più piccola sul lato sinistro nei pazienti rispetto a un gruppo di confronto sano.

Tabella 2. Confronto delle estensioni di alcune aree cerebrali tra individui con schizofrenia e dei controlli sani. L'indice di simmetria viene calcolato come $(L-R) / 0.5(L+R)$, dove L e R sono i valori di sinistra e destra rispettivamente. Si noti il valore negativo nell'indice di area nei soggetti con schizofrenia. Fonte: adattato da Barta et al. (1997).

Measure	Normal Subjects		Schizophrenic Patients		Percent Difference	Analysis ^b	
	Mean	SD	Mean	SD		t (df=58)	p
Planum temporale							
Area (mm ²)							
Left	870.81	302.71	713.40	210.63	-18.14	2.36	<0.05
Right	602.32	247.96	1024.30	361.74	70.09	5.33	<0.0001
Gray matter volume (cm³)							
Left	2.97	1.54	2.82	1.52	-5.05	0.37	0.71
Right	3.12	1.82	2.58	1.32	-17.31	1.34	0.19
Gray matter thickness (mm)							
Left	1.78	0.85	2.10	1.09	18.0	1.26	0.21
Right	2.92	0.97	1.46	0.94	-50.00	3.73	<0.001
Asymmetry index^c							
Area	0.39	0.36	-0.34	0.33	—	8.21	<0.0001
Volume	0.03	0.71	0.06	0.59	—	0.17	0.86
Heschl's gyrus							
Gray matter volume (cm³)							
Left	4.16	1.62	3.98	1.89	-4.33	0.40	0.69
Right	4.73	1.60	4.22	2.20	-10.78	1.01	0.32
Volume asymmetry index ^c	-0.13	0.40	-0.05	0.60	—	0.59	0.56
Total brain volume (cm ³)	1278.75	149.16	1227.67	186.64	-3.99	1.16	0.25
Total gray matter volume (cm ³)	796.79	90.55	773.10	109.80	-2.97	0.90	0.37

Inoltre, nel gruppo dei pazienti sono stati riscontrati volumi inferiori di materia grigia sottostanti al planum temporale, così come in altre estese regioni cerebrali, ad indicare un diffuso assottigliamento della corteccia. Figura 12.

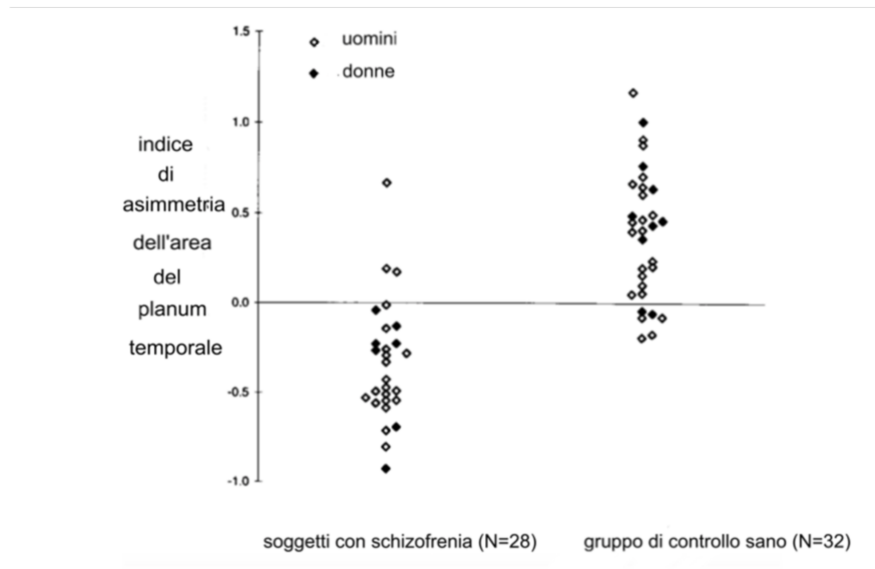


Figura 12. Confronto degli indici di simmetria delle estensioni delle aree del planum temporale tra individui con schizofrenia e controlli sani. Fonte: adattato da Barta et al. (1997).

Come sostengono gli autori di uno studio, rifacendosi ai risultati appena esposti, l'importanza di queste scoperte risiede specialmente nell'aspetto della ridotta lateralizzazione, nonché nell'inversione della normale simmetria del planum temporale nella schizofrenia, piuttosto che nella riduzione di volume di materia grigia, coerentemente con i propri risultati (**Royer et al., 2014**). Dal loro studio di comparazione tra pazienti con schizofrenia, disturbo bipolare e controlli sani rispetto all'asimmetria funzionale e di volume di materia grigia, in cui i partecipanti sono stati esposti a una sessione di MRI funzionale con un paradigma di ascolto del parlato, è infatti emerso che i pazienti con schizofrenia (ma non quelli con disturbo bipolare) presentano una diminuita lateralizzazione emisferica funzionale per il linguaggio rispetto ai controlli, mentre questo non è vero per il volume di materia grigia. Ciò indica che le regioni della corteccia uditiva primaria, come il planum temporale, sono implicate in compiti semantici di comprensione, mentre questo non si può dire per l'asimmetria del volume di

materia grigia di tale rete linguistica, che non è modificata nei pazienti. Questi risultati confermano quelli di un simile studio precedente, dove sono stati utilizzati gli stessi indici di asimmetria, ovvero di lateralità funzionale e di asimmetria nel volume di materia grigia, all'interno di un'analoga sessione sperimentale con fMRI e un paradigma di ascolto del parlato: in questa analisi è stata osservata una correlazione positiva tra lateralizzazione funzionale e ridotto volume di materia grigia nei controlli, ma non nei pazienti (**Alary et al., 2013**). Alla luce di queste ultime evidenze, si può rafforzare l'idea di un'elaborazione linguistica che avviene più distribuita (con attivazione bilaterale, anziché sinistra) in pazienti con schizofrenia, mentre non si può supportare l'ipotesi che la riduzione di materia grigia sia correlata alla riduzione della lateralizzazione funzionale delle facoltà linguistiche. Come si avrà modo di vedere in seguito, la riduzione di materia grigia in pazienti schizofrenici è riscontrabile, coerentemente con quanto ipotizzato da Crow e rilevato da Barta e colleghi (1997), nonostante la relazione con la ridotta lateralizzazione sia di più difficile riscontro. Quello che interessa sottolineare, a questo punto della trattazione, è il coinvolgimento di aree deputate all'elaborazione del linguaggio nella schizofrenia, le quali mostrano delle anomalie strutturali che riflettono disfunzioni nella normale attività di elaborazione linguistica e che sono riscontrabili in una riduzione dell'asimmetria funzionale.

Nel DSM-5 viene sottolineata la natura non patologica di per sé dell'allucinazione, così come la sua transitorietà. Ci tengono a sottolineare questo concetto anche gli autori di una meta-analisi (**Maijer et al., 2017**), i quali analizzano l'incidenza *life-span* del fenomeno allucinatorio uditivo e riscontrano un tasso di incidenza medio del 9.6% nella popolazione generale, valore che

muta però dal sottogruppo bambini (12.7%) e adolescenti (12.4%) rispetto a quello di adulti (5.8%) e anziani (4.5%). Questi dati che le aree linguistiche, che maturano con la pubertà, sono ancora abbastanza immature in adolescenza e rappresentano pertanto un fattore di vulnerabilità. È presente, quindi, il terreno fertile per l'insorgenza di fenomeni che possono essere interpretati come allucinatori, destinati poi a diminuire con il progredire dell'età. Ad ogni modo, dalle stime risultanti da questa analisi, il fenomeno pare essere abbastanza diffuso.

Si è discusso circa una lateralizzazione emisferica inadeguata nella manifestazione allucinatoria; ciò che viene altresì proposto (**Sommer et al., 2001**) è che la ridotta dominanza cerebrale per il linguaggio sia dovuta non tanto da un'attività ridotta dell'emisfero sinistro, quanto da una maggiore attività nell'emisfero destro. Si è osservato che in pazienti con schizofrenia, rispetto ai controlli, le regioni dell'emisfero destro legate al linguaggio non vengono efficacemente soppresse. Ancora una volta si riscontra una correlazione inversa tra la gravità delle allucinazioni e il grado di lateralizzazione. La stessa autrice, in una lettera agli editori di *ScienceDirect*, osservando che in letteratura la maggioranza degli studi sul tema riguardano pazienti affetti da schizofrenia, dichiara che il fallimento della dominanza del linguaggio, con il coincidente aumento dell'attivazione a destra, non è strettamente associato alla schizofrenia, ma si associa alla psicosi in generale (**Sommer et al., 2007**). Simili evidenze scaturiscono da uno studio di comparazione tra individui con psicosi, controlli sani e individui che sperimentano allucinazioni uditive pur non essendo psicotici (**Diederer et al., 2010**). Per quanto riguarda la lateralizzazione del linguaggio, contrariamente a quanto ipotizzato - ovvero che gli individui non psicotici con

allucinazioni potessero posizionarsi in un punto intermedio del continuum che vede gli altri due gruppi agli estremi - si è riscontrato che nessuna diminuzione della lateralizzazione del linguaggio era presente nei soggetti non psicotici con allucinazioni verbali uditive, mentre i pazienti con psicosi mostravano una diminuita lateralizzazione del linguaggio rispetto agli adulti sani di controllo e ai soggetti non psicotici con allucinazioni verbali uditive. Non è quindi possibile stabilire una relazione diretta tra allucinazioni verbali uditive e diminuzione della lateralizzazione del linguaggio. Questi risultati sembrano, almeno in parte, mettere in discussione l'ipotesi di Crow. Hanno tuttavia il merito di tentare di chiarire quale effettivamente sia la relazione con la disfunzionale lateralizzazione linguistica, e pare che questa sia in direzione della psicosi, non tanto del fenomeno allucinatorio. È chiaro, poi, che il fenomeno allucinatorio può manifestarsi in quadri di schizofrenia o comunque di psicosi. Di grande interesse, come si vedrà, è anche la relazione tra pazienti con schizofrenia che manifestano espressioni allucinatorie rispetto a individui che condividono la stessa diagnosi, ma non la manifestazione sintomatologica delle allucinazioni uditive.

È anche per chiarire i risultati di Sommer e colleghi che si è sviluppato uno studio (**Wu et al., 2014**) che ha visto l'utilizzo dello spettro di diffusione di *imaging* (DSI) per tentare di ricostruire l'integrità microstrutturale dei percorsi dorsale e ventrale (secondo il modello proposto da Hickok e Poeppel, e alla luce delle evidenze apportate da Saur e colleghi, come esposto nel capitolo 1) in pazienti con schizofrenia e controlli appaiati. È stata impiegata in combinazione con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante un compito semantico, per osservare la relazione con l'attivazione funzionale di questi percorsi oltre che con

le allucinazioni uditive: nei pazienti con schizofrenia è emersa una diminuzione dell'integrità microstrutturale nel percorso ventrale sinistro e destro, così come nel percorso dorsale destro, e una diminuzione della lateralizzazione funzionale lungo il tratto dorsale, alterazioni queste che è stato visto poter aggravare la sintomatologia allucinatoria. Il dato importante che va sottolineato è la correlazione positiva tra l'integrità strutturale della via dorsale destra e la lateralizzazione funzionale della via dorsale nei pazienti con schizofrenia, e che entrambe queste misure sono correlate negativamente con la gravità delle allucinazioni uditive, cosicché la compromissione strutturale e la ridotta lateralizzazione funzionale possono intensificare la sintomatologia. La tecnica di *imaging* tramite tensore di diffusione è particolarmente utile per visualizzare i tratti di fibre, e permette di ricostruire i circuiti di una determinata rete. È stata utilizzata anche nello studio che ha visto esaminare l'integrità dei principali fascicoli di sostanza bianca che collegano le cortecce frontale e temporo-parietale e il corpo calloso in pazienti con schizofrenia (**Shergill et al., 2007**). Nello specifico, i ricercatori hanno esaminato i cambiamenti di anisotropia frazionaria che, come puntualizzano, è una delle tecniche di misurazione dell'anisotropia che si possono estrarre dal tensore di diffusione – si ricorda inoltre che l'anisotropia è una peculiare direzionalità di diffusione delle molecole d'acqua - in pazienti con schizofrenia e volontari sani, ipotizzando una riduzione di questa nei pazienti. Effettivamente hanno riscontrato una ridotta anisotropia frazionaria bilateralmente nei fascicoli longitudinali superiori (SLF), che rappresentano il principale collegamento tra aree associative frontali e temporo-parietali, nonché

la connessione principale tra le aree di Broca e Wernicke. L'anomalia più consistente, tuttavia, riguarda la ridotta anisotropia frazionaria del corpo calloso.

A sondare i cambiamenti cerebrali strutturali che avvengono in persone affette da schizofrenia, e che riferiscono di esperire le allucinazioni uditive, è stato anche il lavoro che ha riscontrato che le allucinazioni sono associate ad anomalie strutturali della rete fronto-temporale per l'elaborazione del linguaggio e delle informazioni uditive (**Gaser et al., 2004**). Nel dettaglio, si evince che le anomalie strutturali si caratterizzano per una perdita di volume di materia grigia nell'area della corteccia uditiva primaria, in corrispondenza del giro temporale trasversale sinistro di Heschl, e interessano anche le regioni temporo-parietale sinistra (giro sopramarginale inferiore) e prefrontale destra (giro prefrontale medio-inferiore). L'area maggiormente interessata rimane comunque localizzata nella corteccia uditiva primaria, suggerendo un deficit a livello di circuito che interessa le connessioni fronto-temporo-parietali.

Come si esprimeva in precedenza, sono presenti deficit nel volume di materia grigia in relazione alla schizofrenia. Seppure alcuni studi (Royer et al. 2014, Alary et al. 2013) non abbiano riscontrato una relazione significativa con la lateralizzazione funzionale del linguaggio, è pur vero che tali riduzioni volumetriche interessano regioni deputate all'elaborazione linguistica.

Come riportano **Modinos et al. (2013)**, riduzioni di materia grigia nel giro temporale superiore (STG, compreso il giro di Heschl) sinistro e destro, comprese le cortecce uditive primarie, sono i risultati più comunemente riportati in pazienti con schizofrenia e allucinazioni uditive. Da un altro studio MRI morfometrico computazionale sulla schizofrenia e gli effetti delle allucinazioni (**Shapleske et**

al., 2002) è risultato che ci sono delle aree di ridotta proporzione di tessuto di materia grigia nel lobo temporale e nell'insula, così come anomalie della sostanza bianca, quali deficit a livello del fascicolo longitudinale superiore (SLF), che possono contribuire al disordine funzionale della connettività fronto-temporale. Queste evidenze vengono confermate da un lavoro di rassegna, che cerca di raccogliere sinteticamente i risultati principali degli studi più recenti: **Allen et al. (2012)** riportano riduzioni volumetriche di materia grigia nel giro temporale superiore (STG), includendo talvolta la corteccia uditiva primaria sinistra, e il giro temporale medio (MTG), per quanto riguarda le anomalie strutturali; inoltre, dagli studi con pazienti uditori di voci sulla connettività di sostanza bianca emerge un aumento dell'anisotropia frazionaria associato alla gravità delle allucinazioni. Da riportare sono anche cambiamenti volumetrici e funzionali in regioni non sensoriali quali quella prefrontale, premotoria, cingolata, cerebellare, temporale e regioni sottocorticali.

Tenendo conto di quanto esposto finora, si presenta un modello neuroanatomico che tenta di far convergere i risultati di diversi studi, proponendo una lettura integrata della rete di aree cerebrali e i rispettivi contributi di queste alle esperienze allucinatorie. Si tratta di un modello neurocognitivo dove processi *top-down* e *bottom-up* interagiscono nella produzione di percezioni errate. Come riferiscono gli autori (**Allen et al., 2008**), rispetto al cervello "non allucinato" il cervello "allucinante" è caratterizzato da ridotti volumi di materia grigia nella corteccia temporale, un ridotto controllo da parte della corteccia prefrontale dorsolaterale, una ridotta attivazione del cingolato anteriore dorsale, dell'area motoria supplementare (SMA) e del cervelletto, così come un'attivazione

anomala dei centri dell'attenzione emotiva (cingolato anteriore rostrale/ventrale) e una maggiore attivazione dei centri sottocorticali. Si ritiene che queste aree siano coinvolte nel monitoraggio *top-down* e che tali anomalie portino ad esperire allucinazioni in generale, con il tipico contenuto emotivo, senso di esternalità e di non-volizione che si accompagna (Figura 13).

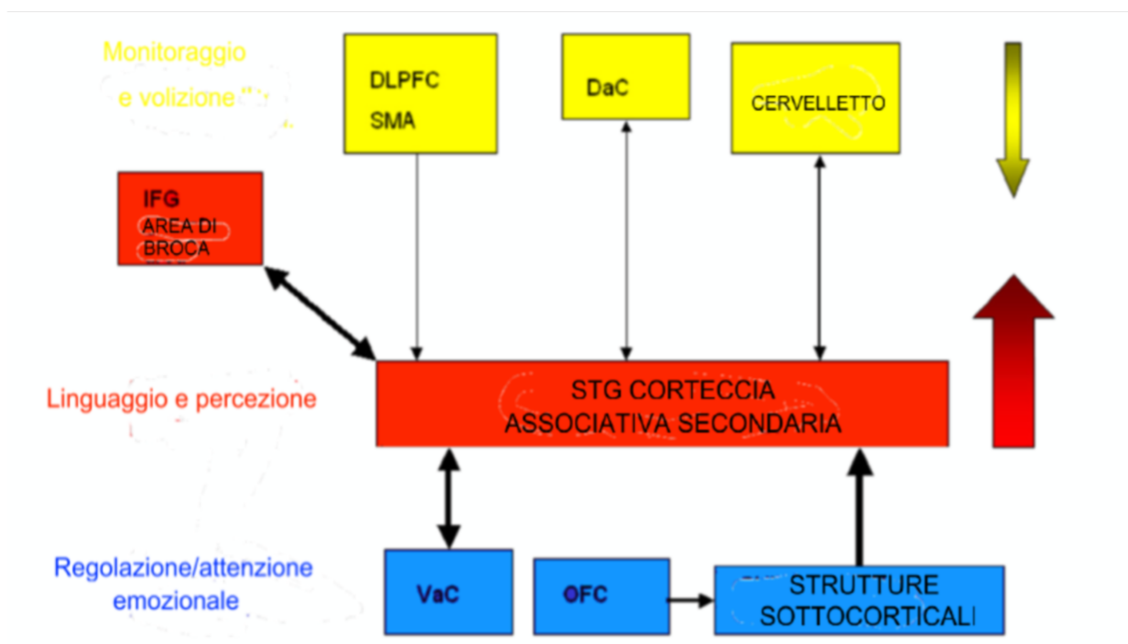


Figura 13: diagramma delle regioni cerebrali coinvolte nelle allucinazioni secondo il modello *top-down/bottom-up*. DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale, SMA = area motoria supplementare, DaC = cingolato dorsale anteriore, VaC = cingolato ventrale anteriore, IFG = giro frontale inferiore, OFC = giro orbitofrontale, STG = giro temporale superiore. Le linee più spesse rappresentano le connessioni più forti, mentre quelle più sottili le connessioni più deboli. Fonte: adattato da Allen et al. (2008).

Per quanto riguarda le allucinazioni uditive, si postula un'alterata connessione con le aree di monitoraggio (cingolato anteriore) e le aree di ricezione del linguaggio (area di Wernicke). Inoltre, si ipotizza una disfunzione *bottom-up* attraverso una eccessiva attivazione delle cortecce sensoriali secondarie (talvolta anche primarie) che portano all'esperienza di percezioni vivide in assenza di stimolazione. Pare, dunque, che una connettività atipica tra le cortecce sensoriali e le regioni frontali possa essere centrale in questa

disregolazione. Nel caso specifico delle allucinazioni uditive, l'alterata connettività del giro temporale superiore (STG), del giro frontale inferiore (IFG), e della corteccia cingolata anteriore può comportare un'attivazione disfunzionale nelle aree deputate all'elaborazione del linguaggio.

Fino a questo punto, il presente lavoro ha considerato ed approfondito il possibile ruolo dell'alterazione dei circuiti cerebrali associati alle funzioni linguistiche nel fenomeno allucinatorio, analizzando principalmente gli aspetti strutturali del cervello, mettendoli talvolta in relazione con quelli funzionali. Di seguito ci si concentrerà prevalentemente su quelli funzionali, esaminando i risultati di alcuni studi di *imaging* in relazione a dei compiti linguistici, cercare di definire il funzionamento cerebrale in persone con schizofrenia con o senza allucinazioni uditive. È stato appurato che le regioni deputate all'elaborazione del linguaggio sono interessate, in particolare la rete di connessione fronto-temporo-parietale sinistra; ora si esaminerà ancora più nello specifico in che modo il funzionamento di queste aree può avvenire in modo anomalo e in cosa consistono le differenze con un cervello "non allucinato".

2.3 Anomalie nel funzionamento della rete linguistica nella sintomatologia allucinatoria

All'inizio di questo capitolo è stata presentata l'ipotesi di Crow sul fallimento della dominanza emisferica per il linguaggio, che appare evidente nella ridotta lateralizzazione funzionale delle facoltà linguistiche. Nella ricerca, gli aspetti della lateralizzazione possono essere esaminati tramite dei paradigmi di ascolto dicotico, in combinazione con *l'imaging*. Nella pratica vengono presentati

simultaneamente degli stimoli acustici diversi, uno all'orecchio destro e uno a quello sinistro, e si può chiedere al soggetto di focalizzare l'attenzione su uno degli stimoli. Ciò che normalmente si verifica è il cosiddetto vantaggio dell'orecchio destro: fisiologicamente il vantaggio consiste nella più efficace elaborazione delle informazioni da parte dall'emisfero sinistro, in quanto sede delle aree linguistiche. Nella popolazione all'interno dello spettro psicotico questo spesso non accade.

Viene di seguito presentato un articolo che, oltre a esporre una rassegna di studi in cui è stato utilizzato questo paradigma, mostra come un ridotto vantaggio dell'orecchio destro nella schizofrenia si associa a una riduzione del volume di materia grigia nell'emisfero sinistro. Gli autori (**Hugdahl et al., 2008**) hanno ipotizzato che se le allucinazioni uditive hanno origine nelle aree di elaborazione linguistica del lobo temporale sinistro, allora chi sperimenta allucinazioni dovrebbe avere difficoltà a identificare un suono linguistico esterno presentato simultaneamente, specialmente quando presentato lateralmente all'emisfero sinistro. Per testare l'ipotesi hanno utilizzato un paradigma di ascolto dicotico con coppie di sillabe consonante-vocale, dimostrando che i pazienti con schizofrenia che presentano allucinazioni uditive frequenti e/o intense non riescono a mostrare il vantaggio per l'orecchio destro. Questo risultato potrebbe essere indicativo di un deficit funzionale del lobo temporale sinistro. Dal lavoro di rassegna, poi, è emerso che diversi studi hanno identificato una riduzione significativa della densità della materia grigia nella regione perisilviana di sinistra. I risultati suggeriscono, inoltre, che queste persone hanno compromessa la capacità di utilizzare strategie cognitive *top-down* per bilanciare un effetto

bottom-up dell'orecchio destro guidato dallo stimolo, quando viene chiesto loro di focalizzare l'attenzione su uno dei due stimoli.

Il paradigma di ascolto dicotico è stato utilizzato in relazione a delle misure MRI dei volumi macroscopici e regionali in uno studio che ha mostrato che la ridotta prestazione nel *task* è correlata a un cambiamento strutturale del lobo temporale sinistro, che appare evidente nei casi di esordio precoce della patologia (Collinson et al., 2009). Come è mostrato nelle Figure 14 e 15, gli individui che non presentano un vantaggio dell'orecchio destro differiscono sia dai controlli sani che da pazienti con schizofrenia che hanno o meno una storia di allucinazioni uditive per il fatto di avere il volume del lobo temporale sinistro significativamente più piccolo.

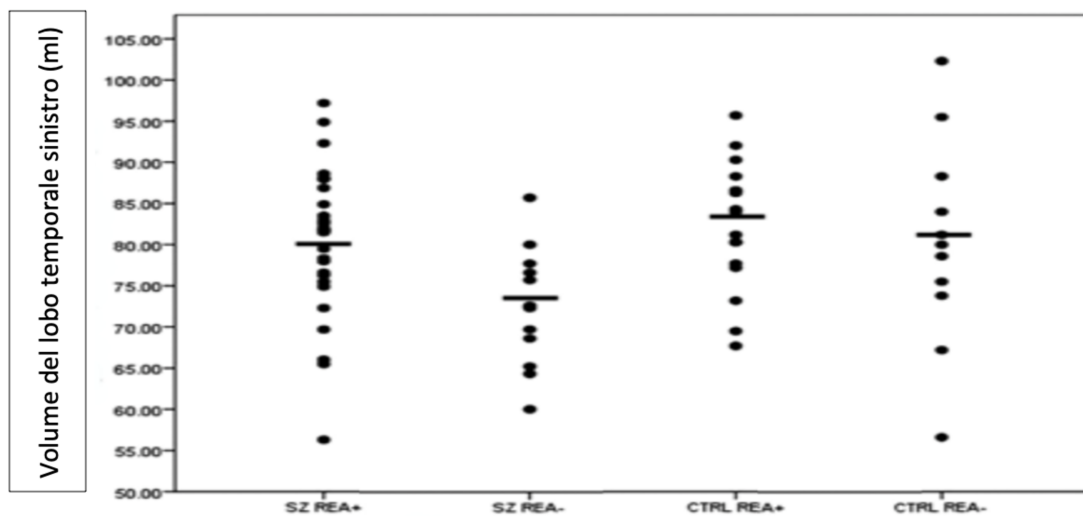


Figura 14. Misurazione del volume del lobo temporale sinistro in pazienti con schizofrenia e controlli rispetto alla presenza o meno del vantaggio dell'orecchio destro. REA= right ear advantage (vantaggio dell'orecchio destro). Fonte: adattato da Collinson et al. (2008).

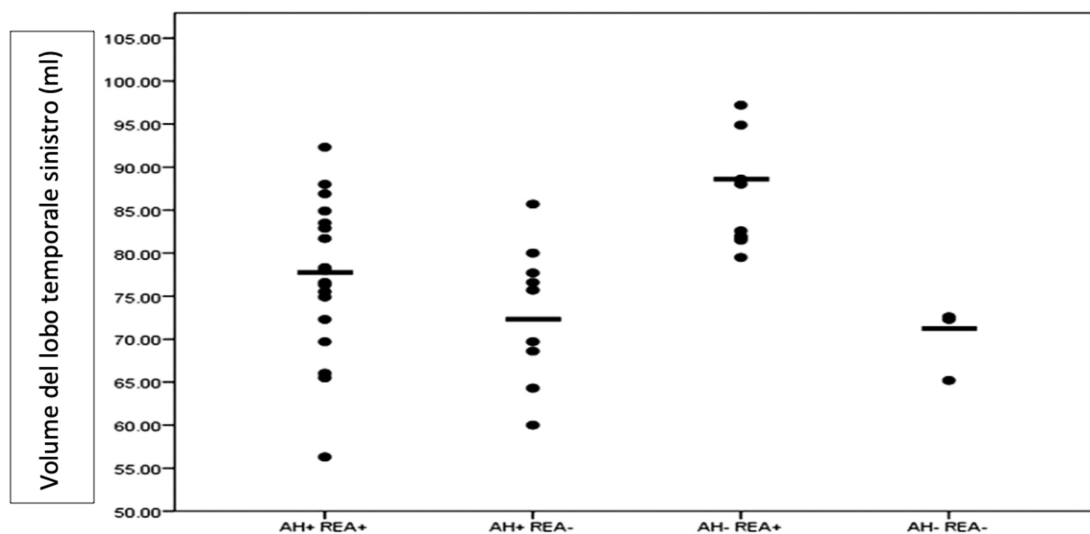


Figura 15. Misurazione del volume del lobo temporale sinistro in pazienti con schizofrenia con una storia o meno di allucinazioni uditive. REA= right ear advantage (vantaggio dell'orecchio destro), AH = auditory hallucinations (allucinazioni uditive). Fonte: adattato da Collinson et al. (2008).

Recentemente sono stati condotti due lavori meta-analitici che hanno preso in esame degli studi che hanno utilizzato l'ascolto dicotico per indagare la lateralizzazione linguistica (**Ocklenburg et al., 2013**). Sono stati confrontati nell'una dei pazienti schizofrenici con controlli sani, nell'altra pazienti schizofrenici con allucinazioni rispetto a controlli non allucinati. Il dato interessante emerso non è tanto quello della prima meta-analisi, che ha indicato, in linea con quanto esposto finora, che i pazienti con schizofrenia hanno indici di lateralità ridotti rispetto ai controlli sani, quanto quello della seconda, ovvero che i pazienti schizofrenici con allucinazioni mostrano un vantaggio minore per l'orecchio destro rispetto ai controlli non allucinati. Inoltre, è stato osservato un effetto maggiore nella seconda meta-analisi, e ciò sta ad indicare che la ridotta lateralizzazione linguistica è un indice per la schizofrenia, e lo è ancora di più per il fenomeno allucinatorio uditivo nella popolazione schizofrenica. Si veda come questo risultato appaia in contraddizione con quanto espresso da **Sommer et al.**

(2007) e **Diederer et al. (2010)**, i quali riscontrano una relazione tra ridotta lateralizzazione linguistica e psicosi in generale.

Anche da studi che utilizzano il paradigma dell'ascolto dicotico, dunque, emerge la questione della lateralizzazione linguistica. Come si è visto, non mostrare un vantaggio uditivo per il parlato a destra significa avere dei deficit funzionali nelle aree linguistiche lateralizzate a sinistra. Tali deficit sono anche stati messi in relazione a riduzioni volumetriche di materia grigia. Ed è stato altresì osservato, in alcuni studi (vedi Ocklenburg et al., 2013), come questi si associno più significativamente con l'espressione allucinatoria che con la schizofrenia in quanto tale. Il paradigma dell'ascolto dicotico, però, non è il solo ad essere utilizzato in studi funzionali riguardanti le allucinazioni uditive. Di notevole importanza sono gli studi che utilizzano i correlati elettrofisiologici, nel particolare i potenziali evento-relati (ERPs). Tale linea di ricerca è considerevolmente impiegata nell'Università di Padova, dove negli anni sono stati condotti numerosi studi. Dalle analisi effettuate su adulti sani durante lo svolgimento di compiti linguistici, per indagare la funzionale lateralizzazione linguistica mediante l'utilizzo di sensori apposti sulla superficie dello scalpo per la rilevazione dei correlati elettrofisiologici, è risultato che una marcata lateralizzazione funzionale si verifica in compiti fonologici e non in compiti semantici o visuo-ortografici, che attivano invece bilateralmente le aree linguistiche (**Angrilli et al., 2000, Spironelli & Angrilli, 2006, 2007**). Queste evidenze scaturite in condizioni fisiologiche sono importanti per poter fare un confronto con la patologia. Infatti, nella sessione sperimentale che ha visto 12 pazienti con schizofrenia e 12 adulti sani confrontarsi in tre compiti,

rispettivamente fonologico, semantico e di riconoscimento di parola, è risultato che il cambiamento primario nella schizofrenia è la mancata lateralizzazione nell'emisfero sinistro della componente fonologica del linguaggio (**Angrilli et al., 2009**). Ad essere interessate sono le regioni fronto-temporali di sinistra; in particolare, gli autori sostengono che la specializzazione emisferica che ha consentito l'elaborazione del pensiero, all'altezza della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, e del linguaggio (associato al processo fonologico), in riferimento all'area di Broca e alla corteccia associativa circostante, fallisce, e così ipotizzano che la segregazione delle funzioni da cui dipende la coerenza del linguaggio venga meno. Nel dettaglio, gli engrammi neurali (correlati neurofisiologici di una traccia di memoria nel cervello) che sono autogenerati vengono vissuti come linguaggio percepito. Ovvero, l'individuo li identifica come "pensieri espressi ad alta voce" e come voci che commentano le sue azioni in quanto attivano engrammi fonologici nell'area di Wernicke e nella corteccia associativa circostante. Per gli autori, si possono considerare questi sintomi come potenziali conseguenze della lateralizzazione incompleta della componente fonologica del linguaggio nell'emisfero dominante. Similmente, quando sono state presentate delle coppie di stimoli a 10 pazienti con schizofrenia e 10 controlli abbinati, in compiti di riconoscimento parola-immagine, compiti fonologici e compiti semantici, i risultati hanno indicato un fallimento della lateralizzazione linguistica nei pazienti a livello dei potenziali evocati automatici precoci (N150), indipendentemente dal compito, rispetto invece a una funzionale lateralizzazione nei controlli (**Spironelli et al., 2008**). Quando è stata presentata un'immagine target nel compito di abbinamento parola-immagine, si è verificata

un'attivazione diffusa e bilaterale in entrambi gli emisferi per tutti e due i gruppi, mentre i giudizi fonologici e semantici hanno evocato un'attività posteriore sinistra significativamente maggiore nel gruppo di controllo ma non nei pazienti. Non solo, a differenza dei pazienti, il gruppo di controllo ha mostrato una specializzazione linguistica aggiuntiva, ovvero il compito semantico era maggiormente lateralizzato nelle regioni posteriori di sinistra, mentre quello fonologico era lateralizzato a sinistra sia anteriormente che posteriormente. I pazienti, invece, hanno mostrato il tipico modello anormale di attivazione posteriore sinistra e hanno rivelato un danno funzionale specifico nelle reti linguistiche coinvolte nell'elaborazione precoce di singole parole.

Si è esposto circa la difficoltà di riconoscere che le voci che vengono percepite come esterne siano in realtà autogenerate. Secondo **Hubl et al. (2004)** questo può essere dovuto a un'alterazione delle fibre di sostanza bianca che portano a una coattivazione delle aree deputate all'elaborazione acustica degli stimoli esterni. Nel dettaglio, sono state esaminate le fibre del fascicolo arcuato (AF) che collegano le aree fronto-temporo-parietali del linguaggio con le aree uditive. Come riportano gli autori, il fascicolo arcuato può essere suddiviso in una parte mediale e una laterale; nella parte laterale, di collegamento con la corteccia fronto-parietale, parieto-occipitale e parieto-temporale, le fibre che hanno origine nei giri prefrontali e premotori (principalmente area di Broca) si connettono, tra le altre, posteriormente all'area di Wernicke. Questo fascio di collegamento fornisce un percorso attraverso il quale le aree frontali di produzione del linguaggio possono influenzare le aree di percezione uditiva durante il discorso interno in pazienti con una storia di allucinazioni. A differenza, infatti, della parte mediale

dove si riscontra una ridotta direzionalità, in questa parte la direzionalità è maggiore in pazienti che sperimentano allucinazioni rispetto ai controlli. Ciò starebbe ad indicare un'attivazione eccessiva delle aree percettive uditive in concomitanza di quelle linguistiche.

Una possibile spiegazione del fenomeno allucinatorio, che si ricorda avvenire per una percezione in assenza di stimolazione, è stata fornita da **(Linden et al., 2011)**, secondo cui sarebbe il controllo volontario a venire meno. Nel loro studio di *imaging* di allucinazioni non cliniche confrontate con immagini uditive, le aree linguistiche fronto-temporali adiacenti al solco temporale superiore (STS) si sono mostrate attive sia durante l'allucinazione che durante *l'imagery*. Tuttavia, l'attività cerebrale durante le allucinazioni differiva dall'attività durante *l'imagery* nella tempistica relativa all'attivazione delle aree prefrontali e temporali superiori, che era istantanea durante le allucinazioni, mentre mostrava una sequenza temporale dall'area motoria supplementare (SMA) al solco temporale superiore (STS) durante l'immaginazione uditiva. Questo significa che mentre nell'attività di *imagery* l'individuo esercita un controllo volontario che si riscontra nell'attivazione di SMA precedente a STS, nell'allucinazione questo effetto di modulazione del linguaggio interno è compromesso, tale da portare al fenomeno allucinatorio. Una teoria simile è stata proposta alla luce dei risultati di uno studio **(Vercammen et al., 2011)** il quale ha esplorato le caratteristiche delle voci allucinate, in particolare nella loro intensità e nel senso di realtà percepito, in correlazione con la rete di elaborazione del linguaggio interiore negli individui che sperimentano allucinazioni uditive verbali. Gli autori riferiscono una correlazione negativa tra l'intensità soggettiva delle voci allucinate e l'attività nelle

aree associate ai processi di linguaggio interiore durante un compito fonologico. Questo suggerisce che, a mano a mano che le voci allucinate diventano più forti, consumano più risorse cerebrali coinvolte nel linguaggio interiore, riducendo così l'attività legata al *task* in queste regioni. In particolare, le aree implicate nell'elaborazione del linguaggio interiore, che gli autori hanno anche definito delle "sottoparti funzionali", sono il giro frontale inferiore (IFG) e l'insula, coinvolte nella produzione del linguaggio interiore, il giro angolare (che è parte dell'area di Wernicke), coinvolto nell'aspetto ricettivo del linguaggio interiore, e il giro temporale medio (MTG), associato al monitoraggio del linguaggio interiore. È stato osservato che con l'aumento dell'intensità percepita delle allucinazioni, diminuiva l'attivazione di queste regioni. Ciò supporta l'idea di una competizione per le risorse neurali: le allucinazioni più salienti competono con il linguaggio interiore riducendo la capacità del cervello di impegnarsi nei normali processi di linguaggio interiore. Inoltre, per quanto riguarda il senso di realtà associato alle voci allucinate, questo si associa a una ridotta lateralizzazione del linguaggio (Figura 16).

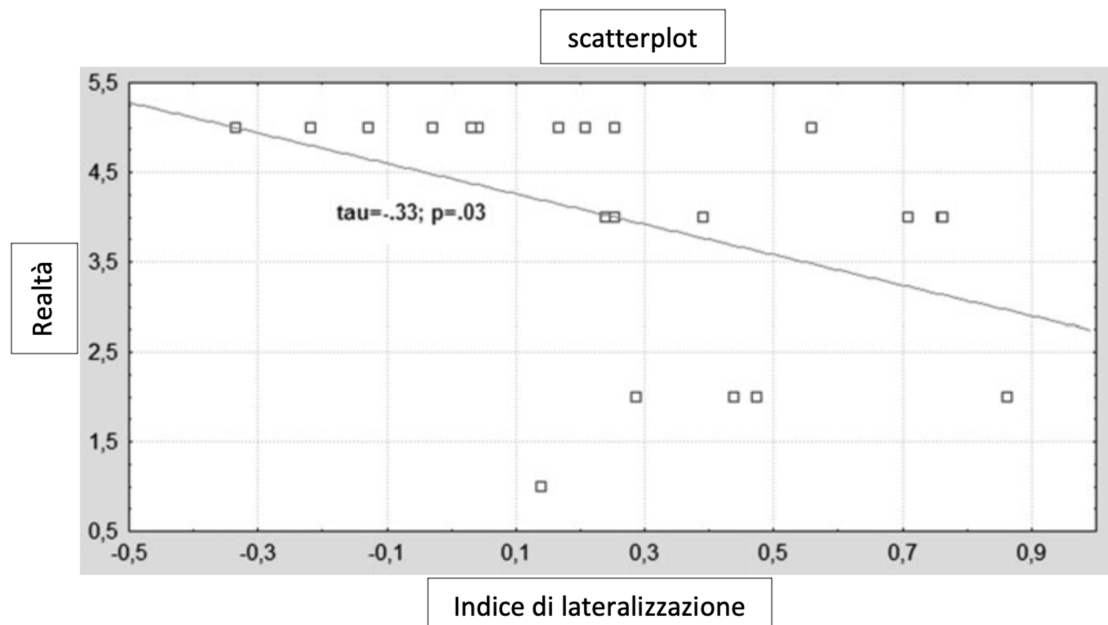


Figura 16. Grafico di dispersione (scatterplot) che mostra la correlazione inversa tra l'indice di lateralizzazione linguistica e la scala di realtà delle allucinazioni uditive, da 0 (per niente reali) a 5 (molto reali). Fonte: adattato da Vercammen et al. (2011).

Un interessante studio che ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) su 24 pazienti psicotici mentre esperivano allucinazioni uditive, ha confrontato l'attività cerebrale con quella degli stessi pazienti mentre svolgevano un normale compito di produzione del linguaggio (generazione silenziosa di parole) (Sommer et al., 2008). In linea con quanto riportato in precedenza dalla stessa autrice (Sommer et al., 2001, 2007), è stato riscontrato che un'attivazione significativa di alcune aree dell'emisfero destro, quali la parte destra dell'area frontale inferiore (inclusa l'omologa destra dell'area di Broca e l'insula destra), il giro temporale superiore e sopramarginale (attive anche a sinistra, così come anche l'insula) era associata alle allucinazioni uditive. Non risultavano significativamente attivate, invece, l'area di Broca e il giro temporale superiore sinistro. Durante il compito di generazione di parole, l'attività più pronunciata è stata osservata nella parte sinistra dell'area frontale inferiore (inclusa l'area di Broca e la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra), estendendosi all'insula

sinistra, ai giri temporali superiore e medio sinistri e al giro cingolato anteriore. Gli omologhi di queste aree nell'emisfero destro sono stati attivati, ma in misura minore. Quindi, l'attività cerebrale durante le allucinazioni ha coinvolto principalmente le aree omologhe di destra delle aree del linguaggio, mentre la normale produzione del linguaggio ha attivato prevalentemente le aree frontali e temporali sinistre. Per quanto riguarda la lateralizzazione, questa ha mostrato grandi differenze individuali durante le allucinazioni, variando da fortemente lateralizzata a sinistra, a bilaterale, a fortemente lateralizzata a destra. Per concludere, gli autori suggeriscono che questi risultati potrebbero essere indicativi della bassa complessità linguistica e il contenuto tipico delle allucinazioni uditive, concordi con un'attivazione prevalente dell'emisfero destro.

Sulla base dei risultati degli ultimi studi esposti, si possono delineare alcune importanti evidenze riguardanti le allucinazioni uditive, come l'attivazione della controparte destra di determinate aree linguistiche, il coinvolgimento dell'insula - specialmente per quel che riguarda il linguaggio interiore - e la distinzione tra sé e non sé, oltre che per gli aspetti emotivi negativi, e la difficoltà nell'esercitare un controllo volontario, probabilmente per una carenza di risorse cognitive. A questo proposito, un recente studio ha mirato ad approfondire l'argomento utilizzando un nuovo approccio che combina la connettività funzionale *fMRI* e l'analisi spettrale del segnale funzionale oscillante che ha rilevato le fluttuazioni a bassa frequenza (*fALFF*) nella rete linguistica. Come riportano gli autori (**Spironelli et al., 2023**), sono stati indagati i correlati neurali della gravità della vulnerabilità alle allucinazioni nella rete linguistica in pazienti con schizofrenia e allucinazioni uditive, pazienti schizofrenici senza allucinazioni

e controlli sani. Innanzitutto, sono state identificate per ciascun gruppo le regioni rilevanti del *network* linguistico, compreso il reclutamento dell'area di Broca sinistra/opercolo frontale (BA 44-45), dell'insula (BA 13), delle aree premotoria e motoria supplementare (BA 6), delle aree angolari giro (BA 39), giro temporale superiore e medio (BA 21-22). I pazienti con allucinazioni hanno mostrato un'attivazione per delle aree aggiuntive a quelle del *network* linguistico, ovvero l'omologa dell'area di Broca/opercolo frontale (BA 44) e la parte anteriore dell'insula destra (BA 13), oltre che a una maggiore connettività nelle aree destre BA 47, 45, 13 e 6, corrispondenti alla parte opercolare destra del giro frontale inferiore, insula e area premotoria e motoria supplementare. Si noti che queste regioni aggiuntive appartengono, per l'appunto, all'emisfero destro. Come ricordano gli autori, poi, l'insula destra, oltre a ricoprire, da un punto di vista anatomico, uno snodo cruciale, in quanto connessa con una varietà di aree coinvolte in processi cognitivi complessi, da un punto di vista funzionale svolge un ruolo chiave in un'ampia gamma di processi neurali, tra cui la risposta emotiva, il linguaggio, l'elaborazione uditiva e sensomotoria. È, inoltre, coinvolta nell'integrazione degli input sensoriali (esterni) con l'elaborazione emotiva interna (facendo parte del sistema limbico) e contribuisce così all'enterocezione, che è un processo alla base della capacità delle persone di percepirsi distinte dall'ambiente circostante, consentendo agli individui di essere consapevoli di se stessi, riuscendo a distinguere il sé dal non sé. Per quel che riguarda il linguaggio, l'insula è collocata al centro delle aree linguistiche principali, estendendosi ed interfacciandosi nella sua porzione anteriore con l'area di Broca, mentre in quella posteriore con l'area di Wernicke, ed essendo per lo più coinvolta nelle sindromi

afasiche. Alterazioni dell'insula, dunque, comporterebbero l'incapacità di discriminare tra un'esperienza sensoriale interna ed esterna, come nel fenomeno allucinatorio appunto. Dall'analisi funzionale con l'approccio *fALFF*, è emerso che un aumento della potenza dello spettro nella parte destra del giro frontale inferiore (IFG) nei pazienti con allucinazioni, è correlato a una maggiore gravità delle allucinazioni, mentre una diminuzione è correlata a un aumento dei pensieri deliranti. Infine, non sono state rilevate differenze strutturali, come invece altri studi hanno rilevato. Da un punto di vista dello studio dell'alterata connettività funzionale, però, questi risultati rivestono una notevole importanza.

È stata finora fornita una panoramica sulla struttura e sul funzionamento cerebrale nella dinamica delle allucinazioni uditive, presentando degli studi che hanno confrontato aspetti fisiologici e disfunzionali. Il punto di partenza è stata l'ipotesi di Crow sulla dominanza del linguaggio. Rispetto a quanto ipotizzato, due aspetti non sono ancora stati toccati, ovvero quello della manualità e quello della genetica. Si cercherà di esaminarli brevemente nel prossimo paragrafo.

2.4 La questione della manualità e il ruolo della genetica

La manualità è un aspetto molto studiato e controverso nei risultati quando è messa in relazione con la schizofrenia. Dalla letteratura non emerge chiaramente il ruolo che assume quando incrociata con altre variabili come la lateralizzazione linguistica, la schizofrenia o la genetica. In uno studio francese (**Razafimandimby et al., 2011**) riguardo la manualità in relazione con la lateralizzazione e la schizofrenia, non è stata supportata una relazione della manualità con la schizofrenia, mentre lo è stata con la lateralizzazione. Il risultato

più sostanziale, infatti, ha riguardato la ridotta attivazione di alcune regioni dell'emisfero sinistro con una corrispondente attivazione a destra in persone mancine rispetto a quelle destrimane. E questo avviene a prescindere dalla schizofrenia. Nel dettaglio, le aree maggiormente interessate, ovvero quelle che hanno mostrato un'attivazione asimmetrica maggiore nei destrimani e minore nei mancini, sono state il giro frontale inferiore (IFG), il solco intraparietale e il giro precentrale, oltre alla parte posteriore del giro temporale inferiore e la parte laterale e mediale del giro temporale medio. Secondo una meta-analisi di 12 studi dal 1970 al 2007, riguardante la "schizotipia" della popolazione e la preferenza della mano (con schizotipia si fa riferimento al costrutto teorico che presuppone una posizione di vulnerabilità nel continuum che va da una condizione di salute a una di psicosi), è risultato che i soggetti mancini avevano livelli maggiori di schizotipia rispetto ai destrimani, mentre non c'era differenza tra i soggetti fortemente destrimani o mancini, a suggerire che la diminuita lateralizzazione rappresenti un modello di vulnerabilità per le caratteristiche dello spettro schizofrenico (**Somers et al., 2009**). Anche in un'altra meta-analisi (**Sommer et al., 2001**) i risultati hanno mostrato che l'asimmetria funzionale è diminuita nella schizofrenia, il che si riflette in una maggiore prevalenza di mancini e in una diminuzione della lateralizzazione linguistica. Tuttavia, nonostante i pazienti con schizofrenia fossero più frequentemente mancini rispetto ai controlli sani, gli studi consultati includevano principalmente pazienti ospedalizzati con schizofrenia, rappresentando quindi eccessivamente i casi più gravi. Rispetto al confronto con altre patologie di pazienti psichiatrici o neurologici non schizofrenici, l'uso della mano sinistra era ancora aumentato nella schizofrenia, suggerendo che più che

una specifica lesione cerebrale, sia piuttosto una componente genetica a determinare un aumento della prevalenza per questa preferenza manuale. Simili ipotesi scaturiscono da un ampio questionario somministrato ai genitori biologici di pazienti schizofrenici, i quali indicano che il mancino nella schizofrenia sia correlato positivamente con delle complicanze perinatali e dello sviluppo neurologico, suggerendo un possibile ruolo eziologico nella schizofrenia **(Tyler et al., 1995)**.

Appare necessario, a questo punto, fare un breve cenno al ruolo della genetica rispetto alla schizofrenia e alla lateralizzazione linguistica. È in questa direzione che si concentrano gli sforzi di un lavoro meta-analitico **(Ocklenburg et al., 2015)** che cerca di individuare “l’anello mancante” tra la schizofrenia e la lateralità emisferica, prendendo in considerazione gli aspetti della manualità e quelli genetici. Come è riportato dagli autori, non ci sono dubbi sul fatto che esista un’associazione tra lateralizzazione atipica, in cui rientra il fenomeno della manualità e la schizofrenia, e probabilmente tale associazione può essere ricondotta a una motivazione genetica, la cui natura, però, è di difficile individuazione.

Ripartendo dal lavoro di Crow, e facendo riferimento agli aspetti genetici a sostegno della sua ipotesi **(Crow, 2013)**, sembra esserci una coppia di geni che è stata identificata come candidata significativa per il ruolo nell’asimmetria cerebrale e nella psicosi, ovvero la coppia *Protocadherin11XY (PCDH11XY)*, situata in *Xq21.3* sul cromosoma *X* e *Yp11.2* sul cromosoma *Y* sessuali. L’interesse suscitato è dovuto al fatto che delle sue variazioni nella sequenza si associano a disturbi psichiatrici come la schizofrenia. *PCDH11XY* appartiene alla

famiglia delle protocaderine, proteine di adesione cellulare coinvolte nella formazione di connessioni neuronali durante lo sviluppo del cervello, e variazioni genetiche di *PCDH11XY* possono essere correlate a differenze nell'asimmetria cerebrale e potenzialmente predisporre alla psicosi. Quello a cui **Ocklenburg e colleghi (2015)** fanno riferimento, tuttavia, è che recenti prove genetiche indicano che la schizofrenia non sarebbe un singolo disturbo, ma un gruppo di disturbi ereditari causati da diverse reti genotipiche le quali portano a sintomi clinici distinti. Ovvero, non solo a livello fenotipico la schizofrenia si presenta come una costellazione variegata di sintomi, ma anche a livello genotipico sarebbero numerose le reti genetiche coinvolte. A sostegno di questa ipotesi è lo studio di **Arnedo et al. (2015)** che ha individuato i cosiddetti set di *SNP* (single nucleotide-polymorphism), cioè set di *SNP* interagenti che sono stati messi in relazione a specifici insiemi fenotipici (ad esempio cluster di sintomi specifici), scoprendo che 42 set di *SNP* interattivi avevano un rischio di schizofrenia superiore al 70%. Questo ha portato gli autori a concludere che la schizofrenia potrebbe non essere un singolo disturbo ma un gruppo di disturbi ereditabili causati da reti genotipiche diverse che provocano sintomi clinici distinti. Si riporta la Figura 17 che mostra, nell'originale inglese, i possibili modelli per l'associazione genetica tra la lateralizzazione atipica e la schizofrenia.

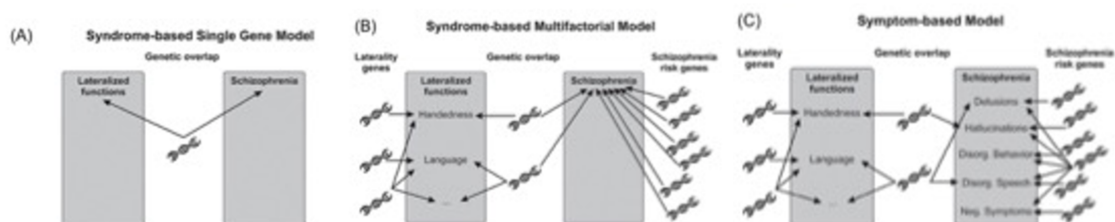


Figura 17. Possibili modelli per l'associazione genetica tra la lateralizzazione atipica e la schizofrenia. Nel pannello (A) è riportato il semplice modello a gene singolo che assume che la lateralizzazione atipica e la schizofrenia siano determinate dallo stesso gene. È mostrato nel pannello (B) il modello multifattoriale basato sulla sindrome, che assume una moltitudine di

influenze genetiche parzialmente sovrapposte per il rischio sia di schizofrenia che di lateralizzazione atipica. Il pannello (C) è basato sul lavoro di Arnedo et al. 2015, che propongono un modello basato sui sintomi, con influenze genetiche differenziali sui diversi sintomi correlati alla schizofrenia. Fonte: adattato da Ocklenburg et al. (2015).

Andando ancora più nel dettaglio, è stata effettuata una genotipizzazione di un'ampia popolazione di individui sani per tre *SNP FOXP2* (un fattore di trascrizione che rappresenta una delle principali questioni irrisolte in genetica e neurobiologia per quanto riguarda il parlato e, più in generale, l'evoluzione del linguaggio) che sono stati associati a tre variabili fenotipiche, ovvero la forza della manualità, le caratteristiche del linguaggio interno e della fluidità del parlato questi ultimi basati su questionari e interpretati come derivati del disturbo schizotipico per quanto riguarda distorsioni a livello di pensiero e di linguaggio (**Crespi et al., 2017**). Sono tre i risultati principali che emergono da questo studio. Il primo è che la variazione nell'*SNP FOXP2 rs1456031* ha mostrato un'associazione significativa con i punteggi nel discorso interno e che *rs7799109* è stato associato ai punteggi sia del discorso interno che della fluenza verbale. In secondo luogo, la variazione di *rs7799109* ha mostrato un'associazione con la forza della manualità. Infine, il risultato che collega i primi due appena espressi, è che gli individui con un ridotto grado di manualità hanno mostrato punteggi più alti per il discorso interno e la fluidità del parlato. Dunque, se si parte dal presupposto che la fluidità verbale e il discorso interno rappresentano fenotipi subclinici correlati alla schizotipia positiva (entro cui si collocano le allucinazioni uditive), tali risultati mostrano che un grado inferiore di manualità (che può anche essere mista) è collegata a un'espressione maggiore di tratti schizotipici positivi,

sia in individui sani che in individui all'interno dello spettro schizofrenico (Figura 18).

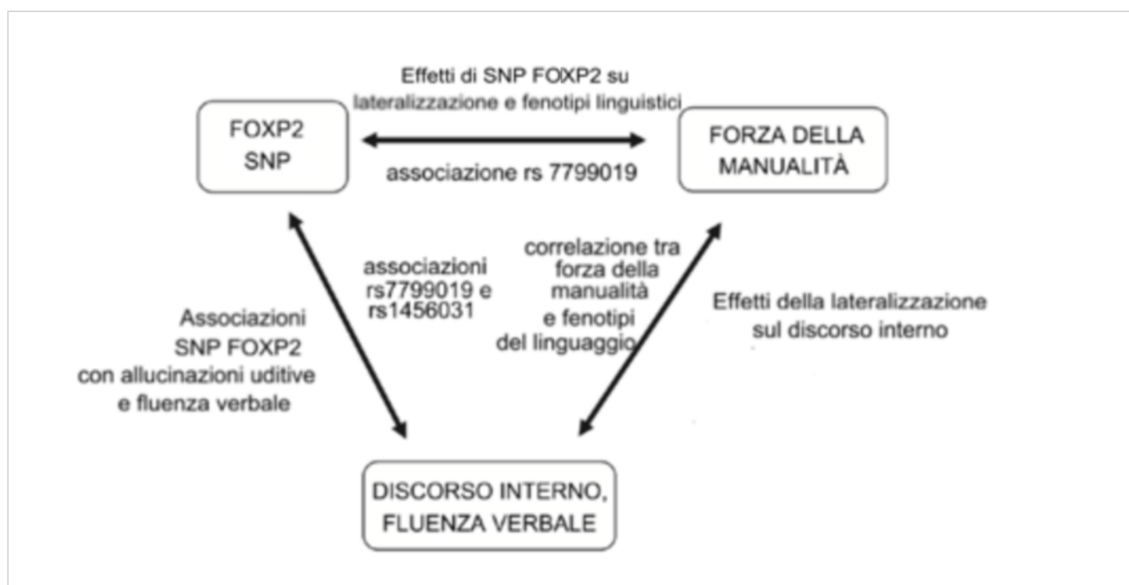


Figura 18. Rappresentazione schematica della relazione tra i tre SNP FOXP2 con la forza della manualità e il discorso interno e la fluenza verbale. Fonte: adattato da Crespi et al. (2017).

L'ipotesi iniziale di Crow contempla l'implicazione della genetica nell'espressione di una gamma di sintomi che interessano il neurosviluppo delle regioni linguistiche, come nel caso delle allucinazioni uditive. L'aspetto della manualità sembrerebbe corroborare tale linea teorica, in quanto inevitabilmente legata alla lateralizzazione cerebrale. Già solo da queste poche evidenze emerge la difficoltà di stabilire con precisione i geni che sono coinvolti nei disturbi dello spettro psicotico, e così la relazione con la lateralizzazione cerebrale. Ciò non stupisce se si pensa a quanto sia complesso - e ancora poco chiaro - il contributo genetico nella schizofrenia, nonostante i numerosi contributi in letteratura. In una lettera agli editori di *Schizofrenia Research*, **Drukaroff et al. (2016)** sostengono che la lateralizzazione anomala nella schizofrenia è coinvolta non soltanto nelle funzioni linguistiche e nella destrezza motoria, ma anche nell'elaborazione delle

emozioni, delineando direzioni alternative di ricerca. E come loro stessi sottolineano, rimane da determinare il contributo dei geni e dell'ambiente a tali deficit di lateralizzazione.

Se, almeno per ora, gli aspetti genetici sono di più difficile osservazione, quelli strutturali e funzionali circa il coinvolgimento della rete linguistica nel fenomeno allucinatorio supportano l'ipotesi di neurosviluppo avanzata da Crow.

2.5 Sintesi del capitolo

Partendo dall'ipotesi di Crow sul fallimento della dominanza del linguaggio si è fornita una panoramica sulle principali questioni avanzate sulla base di tali presupposti teorici. Ci si è focalizzati sugli aspetti strutturali del cervello, osservando come fenomeni di alterata lateralizzazione si riflettano sulla riduzione di materia grigia specialmente in regioni perisilviane del lobo temporale e, più nello specifico, si è rilevata un'inversione dell'asimmetria del planum temporale. Ci si è soffermati sulle caratteristiche strutturali e funzionali dei due emisferi a confronto, focalizzandosi specialmente sulle regioni linguistiche ed indagandone il funzionamento rispetto al fenomeno allucinatorio uditivo. Sono stati esaminati gli aspetti di attivazione anomala di controparti destre di alcune aree linguistiche, e si è altresì osservato come ci sia una sovrapposizione con aree funzionalmente coinvolte nei processi di elaborazione linguistica. Ciò supporta l'ipotesi di un coinvolgimento anomalo dei *network* linguistici quando si esperiscono allucinazioni uditive. Si è quindi fatto riferimento alla manualità associata alla lateralizzazione, mostrando il suo coinvolgimento in relazione alla schizofrenia. Infine, si è fatto un breve cenno al contributo centrale della genetica nella

lateralizzazione, riscontrando l'implicazione di reti genotipiche piuttosto che il ruolo di un gene singolo, lasciando aperte numerose porte per le ricerche future.

CAPITOLO 3: LE ALLUCINAZIONI UDITIVE AL DI FUORI DELL'AMBITO CLINICO

3.1 Uno sguardo alla popolazione generale

Nel capitolo precedente, analizzando il fenomeno allucinatorio, si è sottolineato come questo sia molte volte transitorio, e non costituisca di per sé una condizione necessariamente psicopatologica. Si è deciso di riportare la definizione presente nel DSM-5 proprio per enfatizzare questa visione ormai condivisa globalmente. Analogamente, si decide di partire ancora una volta dal DSM-5 per prendere in considerazione quelle manifestazioni sintomatologiche caratteristiche dei disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, che tuttavia non soddisfano pienamente i criteri per nessuno dei disturbi presenti in tale classe diagnostica. In particolare, si fa riferimento all'etichetta *Disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione*, che gli autori di un articolo (**Waters et al., 2018**) hanno deciso di riprendere per rispondere alla domanda se tutti gli individui con uno o più sintomi psicotici (come allucinazioni uditive persistenti) debbano essere considerati affetti da un disturbo psicotico sottostante. L'intento di questo capitolo, infatti, è quello di considerare le allucinazioni uditive non soltanto all'interno della popolazione clinica, ma di allargare lo sguardo alla popolazione generale e provare a far luce su casi, si potrebbe dire, meno 'etichettabili'. Ad esempio, si fa riferimento ad individui a rischio di psicosi, oppure ai cosiddetti uditori fisiologici, ovvero individui che sperimentano allucinazioni uditive, senza però soffrire di una condizione psichiatrica. Gli autori sopra citati concludono che la presenza di allucinazioni

uditivi persistenti non equivale alla presenza di un disturbo psicotico e, pertanto, non deve essere trattata acriticamente come una manifestazione psicotica. A sostegno di ciò, rimarkano l'utilità del criterio A dei disturbi dello spettro schizofrenico, che richiede la presenza di almeno due sintomi psicotici. Inoltre, rispetto al considerare le allucinazioni uditive come un fattore di rischio per l'insorgenza di psicosi, ritengono, sulla base dei dati presenti in letteratura, che da sole queste rappresentano un rischio basso, a meno che non siano accompagnate da altri sintomi psicotici e/o deficit funzionali. Questo aspetto può trovare accordo con le stime riportate da Majer et al. (2017), che vedono una diminuzione del fenomeno allucinatorio uditivo nella popolazione adulta e anziana, mostrando come le allucinazioni tendano a diminuire, e anche a scomparire, in seguito alla loro manifestazione. Risultati analoghi provengono da un robusto lavoro che ha visto l'utilizzo della serie *Adult Psychiatric Morbidity Survey (APMS)*, lo studio trasversale più lungo al mondo, iniziato nel 1993 e ripetuto a intervalli di sette anni (2000, 2007 e 2014), con un grande campione di popolazione generale, per valutare la prevalenza di una gamma di disturbi mentali e, nello specifico, quella delle allucinazioni (Yates et al., 2021). È stato osservato un aumento significativo della prevalenza dei disturbi mentali nelle fasce d'età tra i 16 e i 19 anni e tra i 20 e i 29 anni, e poi una riduzione significativa per ogni fascia d'età successiva rispetto a quella precedente. Similmente, la prevalenza delle allucinazioni variava significativamente durante la vita adulta, con un picco del 7% nella fascia 16-19 anni e un minimo del 3% negli individui con più di 70 anni (Figura 19).

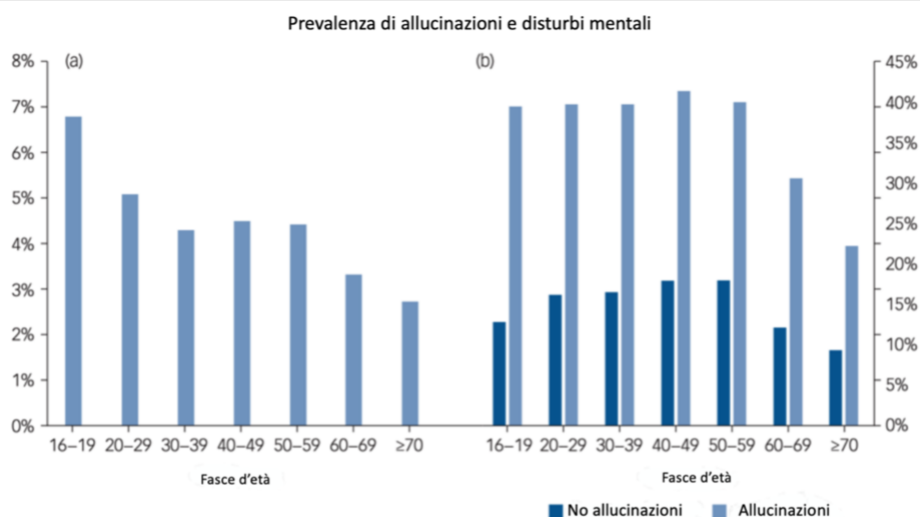


Figura 19. Nel pannello (a) è mostrata la prevalenza delle allucinazioni per fasce d'età, nel pannello (b) la prevalenza di disturbi mentali per età e in presenza o meno di allucinazioni. Fonte: adattato da Yates et al. (2021).

Tra le possibili spiegazioni avanzate dagli autori per questa tendenza rientrano i processi di maturazione cerebrale che, dalla mezza età alla vecchiaia, possono svolgere un ruolo nella ridotta prevalenza allucinatoria negli anziani, dovuta potenzialmente a una segregazione e integrazione funzionale indebolita. Più che una condizione chiara e immodificabile, quella delle allucinazioni sembra una traiettoria di sviluppo (non necessariamente patologico), in grado di rompere lo stigma allucinatorio come mero sintomo psicotico. E, in questo senso, non è contemplata la concezione statica che vede patologia e salute in contrapposizione. Non si presuppone, dunque, una cesura netta tra un *range* patologico e uno fisiologico, semmai un ventaglio di sfumature che possono essere lette come un continuum. Da questo presupposto è partito lo studio che ha visto somministrare un sondaggio online a 10.448 individui della popolazione generale dai 14 anni di vita in su (**Linszen et al., 2022**). Sono state indagate le allucinazioni e le false percezioni in quattro modalità sensoriali (visive, uditive,

tattili e olfattive), e sono stati osservati un'ampia gamma di contenuti e una distribuzione altamente variabile in termini di gravità (Figura 20).

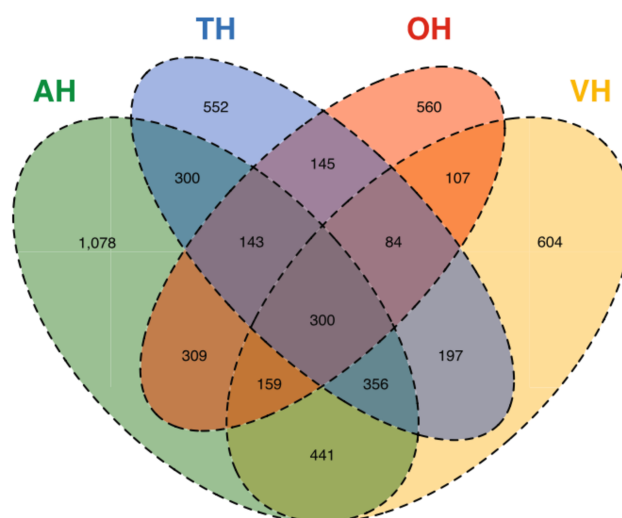


Figura 20. Sovrapposizione tra quattro modalità sensoriali di allucinazioni sperimentate durante il mese precedente. Totale n = 5335. Ogni area colorata rappresenta il campione di partecipanti con allucinazioni nel mese precedente nelle seguenti modalità sensoriali: uditiva (AH; verde), visiva (VH; giallo), tattile (TH; blu) e olfattiva (OH; rosso). Le aree sovrapposte indicano i partecipanti che sperimentano fenomeni in modalità sovrapposte, il numero di partecipanti corrispondente è indicato all'interno di quell'area. Le dimensioni delle aree non sono ridimensionate in proporzione. La frequenza segnalata di allucinazioni e altre percezioni errate in questo studio è elevata rispetto a quella segnalata in altri studi: gli autori suggeriscono la spiegazione per cui è stata utilizzata una definizione ampia di allucinazioni e la bassa soglia per segnalare la loro presenza tramite il sondaggio *online*. Si noti peraltro la maggior diffusione delle allucinazioni uditive rispetto alle altre manifestazioni sensoriali. Fonte: Linszen et al. (2022).

Questi risultati forniscono una prospettiva più sfumata e meno grave sulle allucinazioni e sulle percezioni errate (con false percezioni o percezioni errate si fa riferimento a una percezione distorta dello stimolo, che è comunque presente, mentre con allucinazione ci si riferisce alla percezione in assenza di stimolazione), che vengono solitamente stigmatizzate e rappresentate negativamente. E gli autori ci tengono ad esprimere l'utilità che queste evidenze possono fornire ai professionisti per scopi psicoeducativi.

Esperire delle allucinazioni uditive, ad ogni modo, può rappresentare un campanello d'allarme, specialmente se gli individui interessati sono di giovane

età. Nello studio che riparte dai precedenti risultati sulla diffusione *life-span* delle allucinazioni uditive nella popolazione generale, e che si focalizza questa volta sulla popolazione adolescenziale (**Maijer et al., 2019**), vengono confrontati due campioni indipendenti: un campione clinico di una popolazione in cerca di aiuto, di età compresa tra gli 8 e i 18 anni, e un campione di popolazione generale seguito in tre ondate (T0 e due *follow-up* rispettivamente dopo 5 e 11 anni). L'obiettivo dello studio era capire in quale misura gli adolescenti che soffrono di allucinazioni uditive nella popolazione generale potrebbero necessitare di cure cliniche. Dal confronto dei due campioni si è potuto stimare che circa un quarto di loro potrebbe effettivamente averne bisogno. Ne scaturisce che questo possa essere considerato un segnale di vulnerabilità, che potrebbe portare alla necessità di cure per uno spettro più ampio di problemi rispetto al solo fenomeno allucinatorio o a una (possibile) transizione psicotica. In tal modo, viene rivolta a medici e *caregiver* l'esortazione a rendersi consapevoli della possibilità di una valutazione clinica ampia rispetto a tale disagio, e alla necessità di cure per bambini e adolescenti, attraverso lo sviluppo di un supporto personalizzato. Di fatto, in una *review* della letteratura sulle caratteristiche delle allucinazioni uditive in gruppi clinici e non clinici della popolazione (**Larøi et al., 2012**), vengono prese in considerazione manifestazioni allucinatorie all'interno di diversi disturbi clinici, come disturbi da abuso di sostanze, Parkinson, epilessia, demenza, disturbi dell'umore, disturbo borderline di personalità etc. Dunque, sebbene gli individui affetti da queste patologie condividano l'esperienza allucinatoria uditiva, differiscono, continuano gli autori, in altre caratteristiche cliniche; non solo, le stesse allucinazioni uditive possono essere diverse in queste popolazioni. Viene

ribadita, quindi, l'importanza di una valutazione clinica completa e adeguata della fenomenologia delle allucinazioni, anche in termini di ricerca e per quanto riguarda il trattamento.

Le allucinazioni uditive interessano, pertanto, sia individui con diagnosi psichiatriche diverse tra loro, sia individui senza alcuna diagnosi. È stata altresì ipotizzata l'esistenza di un continuum che va da una condizione fisiologica ad una patologica. Un'altra questione rilevante è capire quando un uditore di voci necessiti di assistenza e/o di cure. In altre parole, si pone la necessità di individuare a quale punto del continuum la sintomatologia diventa invalidante. Nonostante si possa parlare di tale prospettiva prevalentemente da un punto di vista teorico, questa visione permette di cogliere le svariate gradazioni riguardanti le allucinazioni uditive. Infatti, gli autori di un articolo di rassegna (**Johns et al., 2014**) hanno individuato delle caratteristiche della manifestazione allucinatoria che mettono a confronto individui con bisogno di cure e quelli senza, e che hanno schematizzato come rappresentato in Figura 21. Più nel dettaglio, gli autori riscontrano la possibilità di un continuum ulteriore, che riguarda la continuità strutturale, ovvero l'idea che vi siano delle variazioni quantitative nell'espressione allucinatoria, la quale è influenzata da fattori di rischio per l'insorgenza di manifestazioni psicotiche; rientrano qui la giovane età, uno status di minoranza etnica, un basso livello di istruzione, l'uso di alcol e droghe, eventi stressanti o traumatici, l'urbanizzazione, una storia familiare di disturbi psicotici, strategie di *coping* e predisposizione alla psicosi.

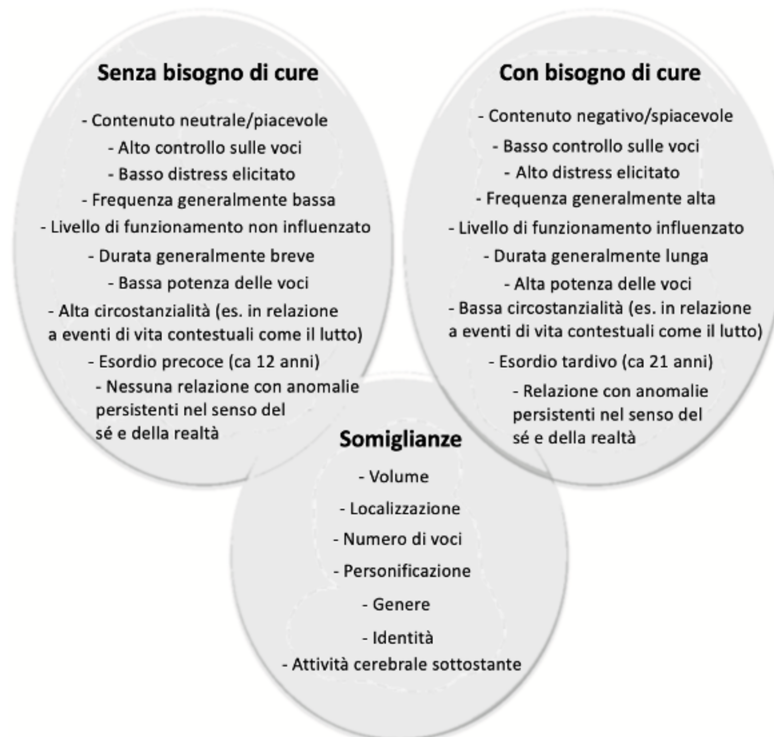


Figura 21. Principali differenze e somiglianze tra le allucinazioni uditive esperite da individui che necessitano di cure e da quelli che invece non ne necessitano. Fonte: adattato da Johns et al. (2014).

Inoltre, sottolineano che esistono delle differenze qualitative tra gli individui con e senza bisogno di cure: infatti, chi non necessita di cure tende ad esercitare un controllo maggiore sulle voci e ad attribuire meno frequentemente le voci a cause malevole. Infine, gli uditori senza bisogno di cure possono essere ulteriormente suddivisi in “individui predisposti alle allucinazioni”, che sperimentano allucinazioni brevi e infrequenti, e “ascoltatori di voci non clinici”, che ne sperimentano di più frequenti e durature.

Come è evidente, tale sintomatologia appare articolata e influenzata da numerosi fattori, oltre che a interessare un ventaglio particolarmente eterogeneo della popolazione. L’auspicio di sviluppare percorsi di trattamento personalizzati, dunque, creerebbe le condizioni necessarie a riconoscere quali fattori, nel caso

specifico del singolo individuo, concorrono all'espressione del fenomeno allucinatorio.

3.2 Dal confronto tra le allucinazioni cliniche e non ai modelli di elaborazione *top-down/bottom-up*

L'interesse, a questo punto della discussione, ricade sugli aspetti più strettamente cerebrali, e in particolare sul confronto tra diversi gruppi di popolazione, clinica e non, così come sulla possibilità di avanzare delle ipotesi sulle anomalie di funzionamento. Partendo dall'ipotesi assodata di alterazioni funzionali del connettoma, inclusa l'organizzazione modulare della rete, in correlazione alle allucinazioni, lo studio di **Schutte** e colleghi (**2022**) cerca di stabilire se gli individui che si collocano lungo il continuum della psicosi presentino alterazioni simili nell'organizzazione modulare della rete cerebrale. Per farlo, è stata valutata la connettività funzionale di 465 individui con e senza allucinazioni, inclusi pazienti con schizofrenia e disturbo bipolare di tipo I, individui non clinici con allucinazioni e controlli sani. Tramite l'utilizzo delle regioni dell'atlante Power (**Power et al., 2011**), sono state esaminate le alterazioni tra- e inter-moduli in relazione alle allucinazioni (Figura 22).

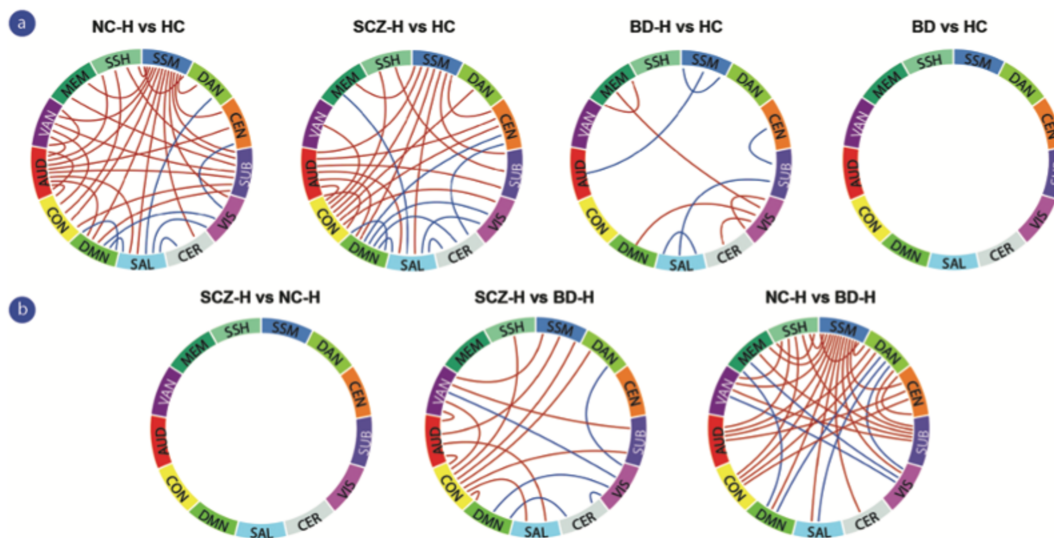


Figura 22. Disturbi della connettività all'interno e tra i moduli. Alterazioni della connettività all'interno e tra i moduli dei 13 moduli dell'atlante Power. Nel pannello a), i gruppi clinici e non clinici sono messi a confronto con i controlli sani; 1) individui non clinici con allucinazioni (n = 35) contro controlli sani (n = 222); 2) pazienti schizofrenici con allucinazioni (n = 95) contro controlli sani (n = 222); 3) pazienti con disturbo bipolare di tipo I con allucinazioni (n = 73) contro controlli sani (n = 222). 4) i pazienti con disturbo bipolare di tipo I senza allucinazioni (n = 40) non differivano dai controlli (n = 222). Nel pannello b), i gruppi con allucinazioni sono messi a confronto tra loro; 5) pazienti schizofrenici con allucinazioni (n = 95) contro individui non clinici con allucinazioni (n = 35); 6) pazienti schizofrenici con allucinazioni (n = 95) vs pazienti con disturbo bipolare di tipo I con allucinazioni (n = 73); 7) individui non clinici con allucinazioni (n = 35) vs pazienti con disturbo bipolare di tipo I con allucinazioni (n = 73). Le connessioni nel grafico circolare sono codificate a colori in base a un aumento (rosso) o una diminuzione (blu) nella connettività modulare quando si confronta il primo gruppo (ad esempio, NC-H) con il secondo gruppo (ad esempio, HC). Le connessioni all'interno dei moduli sono indicate da linee che collegano un lato del segmento del bordo all'altro.

Abbreviazioni: NC-H individui non clinici con allucinazioni; HC controlli sani; SCZ-H disturbo dello spettro schizofrenico con allucinazioni; BD-H disturbo bipolare di tipo I con storia di allucinazioni nel corso della vita; BD disturbo bipolare di tipo I senza storia di allucinazioni nel corso della vita; AUD uditivo; CEN rete centrale-esecutiva; CER cervelletto; CON rete cingolo-opercolare; DAN rete attenzione dorsale; DMN rete modalità predefinita; MEM memoria; SAL salienza; SSH mano somatosensoriale; SSM bocca somatosensoriale; SUB sottocorticale; VAN rete attenzione ventrale; VIS visivo. Fonte: Schutte et al. (2022).

È stata riscontrata una connettività significativamente alterata all'interno e tra i moduli nei partecipanti con allucinazioni rispetto ai controlli sani; in particolare, i gruppi Schizofrenia con allucinazioni e Controlli sani con allucinazioni hanno mostrato una maggiore connettività nei moduli somatosensoriale e uditivo, così come tra i moduli uditivo e diversi moduli cognitivi di ordine superiore (ad es.

centrale-esecutivo, salienza, memoria, cingolo-opercolare), *default-mode*, somatosensoriali e sottocorticali, suggerendo una ridotta segregazione tra questi moduli. Lo squilibrio tra questi moduli potrebbe aumentare l'attenzione sui processi interni, come l'elaborazione uditiva, portando così alle allucinazioni. Altri moduli cognitivi di ordine superiore sono stati correlati alle allucinazioni nei pazienti con disturbo bipolare, suggerendo che meccanismi neurali differenziali potrebbero essere alla base delle allucinazioni lungo il continuum della psicosi. Questi risultati possono essere letti alla luce del modello teorico di elaborazione *top-down/bottom-up*, che trova grande riscontro in letteratura (si rimanda ad Allen et al. 2008, nel Capitolo 2). Secondo questa teoria, le allucinazioni possono sorgere da uno squilibrio tra l'elaborazione delle informazioni *bottom-up* (sensoriale) e *top-down* (cognitiva di ordine superiore), in modo tale che un controllo cognitivo di ordine superiore alterato sui moduli sensoriali potrebbe portare a un riverbero delle informazioni sensoriali, il che significa che le convinzioni precedenti vengono interpretate erroneamente come osservazioni sensoriali.

Come sottolinea Hugdahl (2009), le allucinazioni uditive sono viste come fenomeni percettivi (*bottom-up*) che hanno origine nel lobo temporale sinistro, in particolare nella regione peri-Silviana, che in condizioni normali elabora gli stimoli uditivi reali, ma che nelle allucinazioni uditive genera percezioni di voci in assenza di stimoli esterni. Ciò è correlato a un deficit nel controllo inibitorio (*top-down*), che normalmente regola e sopprime le percezioni inappropriate. Il controllo inibitorio è mediato dalla corteccia prefrontale e cingolata anteriore, regioni critiche per il controllo cognitivo che, in caso di funzionamento anomalo, portano

a percepire le allucinazioni come reali. Non solo, essendo la corteccia prefrontale coinvolta nel controllo dell'attenzione, chi esperisce le allucinazioni tende a concentrarsi sulle voci, creando un circolo di ruminazione che rafforza le allucinazioni stesse.

Da questi presupposti teorici è partito lo studio olandese che aveva come scopo quello di confrontare l'influenza dell'elaborazione *top-down* tra individui allucinati con o senza un disturbo psicotico clinico e controlli sani (**Daalman et al., 2012**). È emerso che gli individui non psicotici con allucinazioni uditive hanno commesso significativamente più errori *top-down* rispetto ai controlli sani. Per rilevarli è stato utilizzato un compito di aspettativa semantica (elaborazione *top-down*) che conteneva 150 frasi olandesi, in cui l'ultima parola era mascherata da un rumore (N=100) o l'ultima parola era sostituita dal rumore (N=50). I partecipanti, dopo aver ascoltato una frase, dovevano indicare se avevano sentito una parola durante il rumore e, in tal caso, digitare quale parola avevano sentito. In caso di dubbio, ai partecipanti è stata data la possibilità di dichiarare di aver sentito una parola, ma di non essere sicuri di quale fosse. In questo modo, erano scoraggiati dal tentare di indovinare. Di conseguenza, c'erano cinque possibili risposte: corretta; mancante (sentire solo rumore quando in realtà era presente una parola); incerta (sentire una parola, ma non sapere quale); *top-down* (sentire una parola prevedibile quando in realtà veniva presentata una parola o un rumore imprevedibile); confabulazione (sentire una parola errata che non era stata prevista). Il numero medio di errori *top-down* nei controlli sani è stato 10.55 (DS \pm 8.29), nei partecipanti non psicotici con allucinazioni 16.75 (DS \pm 12.13) e nei pazienti psicotici con allucinazioni 12.68 (DS \pm 8.70). Inoltre, i

partecipanti hanno compilato una versione modificata della *Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS; Larøi et al., 2004)*, un questionario *self-report* di 16 *item* progettato per quantificare la tendenza ad allucinare in individui sani. È stata poi somministrata la *PSYRATS Auditory Hallucination Rating Scale (AHRs; (Haddock et al., 1999)*, un questionario composto di 11 *item* che descrivono le allucinazioni uditive con l'ausilio di una scala Likert (0-4), estesa a (0-6) per i partecipanti non psicotici (Figura 23).

	Media pazienti (DS)	Descrizione dell'ancoraggio più vicino	Media individui non psicotici con allucinazioni uditive (DS)	Descrizione dell'ancoraggio più vicino
Frequenza (0-6)	5.15 (0.89)	Voci almeno una volta all'ora	3.65 (0.98)	Voci almeno una volta al giorno
Durata (0-4)	2.73 (1.20)	Voci che durano almeno un'ora	1.53 (0.68)	Voci che durano diversi minuti
Localizzazione (0-4)	2.08 (1.00)	Fuori dalla testa, vicino alle orecchie	2.35 (1.27)	Fuori dalla testa, vicino alle orecchie e dentro alla testa
Volume (0-4)	1.95 (0.85)	Stesso volume della propria voce	1.95 (0.50)	Stesso volume della propria voce
Credenza sull'origine (0-4)	2.35 (1.12)	<50% convinzione che le voci hanno cause esterne	3.03 (1.10)	≥50% convinzione che le voci hanno cause esterne
Controllo (0-4)	3.13 (1.02)	Controllo occasionale sulle voci	2.03 (1.63)	Controllo sulle voci metà delle volte
Valenza emotiva del contenuto (0-12)	8.88 (2.64)	La maggior parte delle voci sono negative e spiacevoli	1.15 (2.28)	Quasi nessuna voce negativa o spiacevole
Distress totale (0-8)	4.78 (1.70)	Le voci provocano <i>distress</i> considerevole	0.43 (1.22)	Le voci non provocano <i>distress</i>
Età all'esordio	19.83 years old (11.05)		14.40 years old (15.04)	

Figura 23. Caratteristiche delle allucinazioni uditive in 40 partecipanti sani con allucinazioni e 40 pazienti psicotici. Fonte: Adattato da Daalman et al. (2012).

I partecipanti psicotici hanno ottenuto punteggi intermedi che non erano significativamente diversi da entrambi i gruppi. Invece, il punteggio totale sul questionario *LSHS* nei due gruppi non psicotici era associato al numero di errori *top-down* commessi: maggiore era la propensione alle allucinazioni e più erano gli errori commessi. Questi risultati confermano che gli individui non psicotici con allucinazioni sono maggiormente influenzati dall'elaborazione *top-down* (es. aspettative percettive) rispetto ai controlli sani, mentre questo non avviene nei partecipanti psicotici. Ciò apre a delle ipotesi che contemplano diversi meccanismi cognitivi per le allucinazioni patologiche e non patologiche.

Un altro studio olandese ha indagato la relazione tra le allucinazioni uditive e i processi *top-down* nella percezione del linguaggio all'interno della popolazione generale (de Boer et al., 2019). Il disegno sperimentale prevedeva lo svolgimento di un compito di riconoscimento verbale *online*, dove ai partecipanti veniva presentata una serie di parole pronunciate separatamente e a ritmo fisso. Veniva quindi chiesto loro di rispondere a una sola parola che era stata designata come *target*. Alcune delle parole nel *set* di stimoli erano simili al *target*, sia nella forma che nel significato. Ci si aspettava, dunque, che queste somiglianze ("indici di distrazione") preparassero al *target*, ovvero creassero un'aspettativa implicita. Di conseguenza, aspettarsi di sentire una determinata parola *target* avrebbe attivato processi *top-down* che, a loro volta, avrebbero portato a rispondere successivamente ai distrattori (falsi allarmi), se le previsioni (aspettative) erano sufficientemente forti. L'ipotesi di partenza era che i partecipanti con allucinazioni uditive fossero maggiormente influenzati dai processi *top-down* rispetto ai controlli non allucinati, con un conseguente numero maggiore di risposte in seguito ai segnali distraenti, vale a dire un tasso più elevato di falsi allarmi. Per la rilevazione delle allucinazioni è stato utilizzato il *Questionnaire for Psychotic Experiences (QPE; Rossell et al., 2019)*, in base al quale i partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi per modalità di allucinazione (uditiva, visiva, olfattiva, tattile), ovvero: 1) nessuna esperienza allucinatoria per quella modalità percettiva; 2) almeno un'allucinazione nella vita, ma non nel mese precedente; 3) almeno una nel mese precedente, ma nessuna nella settimana precedente; 4) almeno un'allucinazione nella settimana precedente. Inoltre, per la modalità uditiva, le allucinazioni riguardanti il mese e la settimana precedenti sono state

ulteriormente suddivise in verbali e non verbali. I risultati hanno indicato che i partecipanti con allucinazioni uditive hanno mostrato una ridotta capacità discriminatoria degli stimoli nel riconoscimento delle parole, come è emerso dal tasso di falsi allarmi maggiore rispetto ai partecipanti senza allucinazioni uditive. Questo effetto, inoltre, è parso aumentato quando le allucinazioni sperimentate erano più recenti (Figura 24).

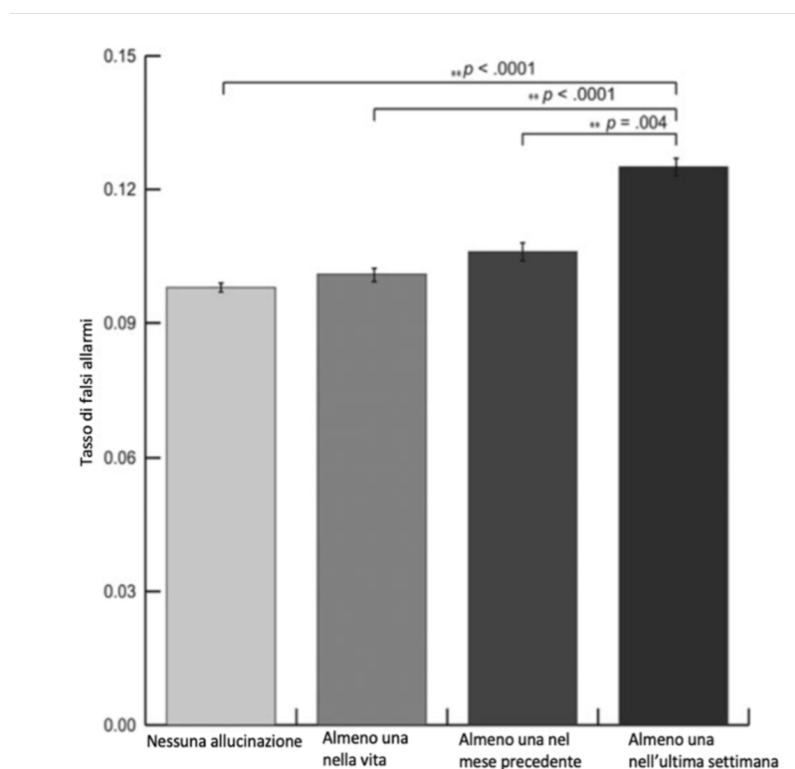


Figura 24. Tasso di falsi allarmi per gruppo di allucinazioni. Fonte: adattato da de Boer et al (2019).

Inoltre, è stato osservato che i partecipanti con allucinazioni uditive verbali nella settimana precedente avevano più risposte ai falsi allarmi rispetto ai partecipanti con allucinazioni uditive non verbali nella settimana precedente, dimostrando l'effetto indipendente che la natura verbale dell'allucinazione uditiva aggiungeva a quello principale dell'allucinazione uditiva in generale (Figura 25).

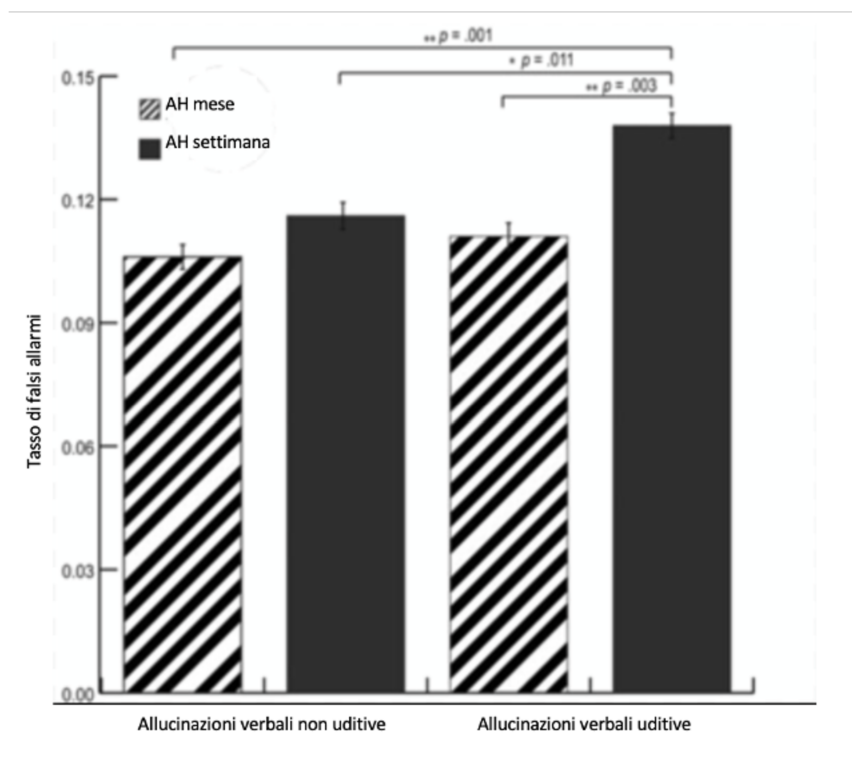


Figura 25. Tasso di falsi allarmi in partecipanti con allucinazioni uditive verbali vs. partecipanti con allucinazioni uditive non verbali. AH mese = allucinazioni uditive esperite almeno una volta nell'ultimo mese. AH settimana = allucinazioni uditive esperite almeno una volta nella scorsa settimana. Fonte: adattato da de Boer et al. (2019).

Infine, una scoperta interessante di questo studio riguardava l'influenza specifica del dominio delle previsioni *top-down*: soltanto la presenza di allucinazioni uditive verbali era predittiva di errori di percezione del parlato, mentre questo non era vero per le allucinazioni uditive non verbali né per quelle visive.

L'importanza di questi studi risiede nell'operazionalizzazione, tramite un paradigma sperimentale, di un correlato fondamentale del fenomeno allucinatorio uditivo, cioè quello dell'aspettativa. Mentre il primo studio mette a confronto pazienti con controlli sani, il secondo prende un campione dalla popolazione generale. Nell'ipotesi di un continuum tra fisiologia e psicopatologia, studi di questo tipo forniscono elementi di confronto essenziali. Quella dell'aspettativa è un'ipotesi che è stata indagata in uno studio sulla popolazione generale, che ha

altresì sondato ulteriori quattro ipotesi di correlazione con le allucinazioni uditive, ovvero memoria della fonte e di lavoro, ascolto dicotico ed esperienze infantili avverse (**Moseley et al., 2021**). In questo campione, soltanto l'aspettativa e le esperienze infantili avverse hanno raggiunto un indice di correlazione sufficiente per la significatività. Il fatto che gli altri correlati fossero statisticamente indistinguibili da 0, non replicando così altri precedenti risultati di cui si è discusso anche in queste pagine, non sorprende – secondo gli autori – se si considera che questi risultati sono indicativi della popolazione generale e non di pazienti. È stato ampiamente discusso, ad esempio, di come il paradigma di ascolto dicotico sia indicativo di un vantaggio dell'orecchio destro in pazienti con schizofrenia. Ad ogni modo, il tasso elevato di falsi allarmi nel compito di rilevazione del segnale ribadisce l'effetto che l'aspettativa implicita agisce nell'esperienza allucinatoria, avvalorando ulteriormente la tesi dell'influenza dei processi *top-down* nell'elaborazione di stimoli *bottom-up*, al di là del tipo di popolazione in esame. Ovvero, tale meccanismo sembra agire sia sul versante fisiologico del continuum che su quello patologico. Questo, invece, non si può dire per lateralizzazione linguistica atipica, *bias* di monitoraggio o scarso controllo dell'attenzione, che possono essere indicativi di una distinzione tra allucinazioni cliniche e non cliniche, con la necessità, però, di ulteriori studi futuri.

Per concludere, una *mini-review* (**Diederer et al., 2012**) rimarca l'aumentata sensibilità agli stimoli uditivi di aree deputate alla loro elaborazione, così come l'aberrante connettività di regioni di percezione e produzione del linguaggio che si attivano prominentemente durante la manifestazione allucinatoria uditiva. E ciò al di là della presenza o meno di una diagnosi clinica.

Nel dettaglio, viene fatto riferimento al *bias* attentivo che porta a mantenere un elevato livello di aspettativa in individui propensi alle allucinazioni. In questi individui, un potenziato *bias* attentivo agli stimoli uditivi può derivare da un'attivazione atipica delle regioni cingolate anteriori. Inoltre, viene ribadita l'importanza di studi che ampliano l'indagine ad individui non psicotici con allucinazioni, in quanto forniscono degli elementi essenziali per capire quali correlati siano implicati in modo specifico alle allucinazioni. Per la ricerca futura, infine, è interessante chiarire maggiormente somiglianze e differenze nell'attivazione cerebrale sottostante alla manifestazione allucinatoria.

3.3 Sintesi del capitolo

L'interesse di questo capitolo è stato quello di ampliare lo sguardo sulle allucinazioni uditive alla popolazione generale, in quanto è stato appurato che tale sintomatologia non interessa esclusivamente la popolazione clinica. Attraverso l'esposizione di alcuni dati, si è mostrato come questo fenomeno appare abbastanza diffuso e può non rappresentare – in molti casi – un disagio significativo per chi lo vive. È stata proposta l'ipotesi di un continuum per meglio descrivere le complesse accezioni che riguardano le allucinazioni, provando a sondare i punti in comune e quelli di differenza tra le allucinazioni cliniche e quelle non cliniche. Sono state altresì esaminate le loro caratteristiche, provando a determinare quando la loro espressione porta chi ne fa esperienza a necessitare di cure. È stata quindi descritta la teoria dell'aspettativa implicita, assunta come ipotesi iniziale in diversi studi, che sembra avere una certa validità nell'espressione della sintomatologia allucinatoria uditiva.

CONCLUSIONI

Il lavoro esposto in queste pagine è frutto di una consultazione della letteratura. L'obiettivo era quello di mettere in relazione alcuni aspetti che la ricerca ha identificato come interconnessi, ovvero la questione della lateralizzazione emisferica e il fenomeno allucinatorio uditivo. Contenuti, questi, che hanno indicato la direzione lungo la quale si è svolta la presente discussione. Per esaminare questi argomenti, si è ritenuto necessario fare un passo indietro, e partire da un aspetto che, si potrebbe dire, si trova a monte. È per tale motivo che il primo capitolo riguarda il linguaggio. Si è ritenuto necessario focalizzare buona parte del lavoro su questo contenuto, in quanto solamente avendo descritto il funzionamento del linguaggio a livello cerebrale è stato possibile organizzare il lavoro successivo. Come è facile immaginare, negli anni la ricerca si è concentrata parecchio su queste tematiche; pertanto, è stato necessario limitare il campo agli aspetti linguistici di maggior pertinenza col fulcro del nostro interesse. Per questo motivo sono stati tralasciati i temi della comunicazione e ciò che concerne la psicolinguistica, per concentrarsi esclusivamente sulla neuroanatomia linguistica.

L'assunto che si è posto alla base di questo ragionamento è stato di analizzare, quanto più possibile nel dettaglio, le aree del cervello che sono state scoperte essere deputate alle facoltà linguistiche nel loro insieme, per osservare la presenza di una possibile concomitanza con quelle che interessano le allucinazioni uditive. E, in tal senso, in che modo si può parlare di un coinvolgimento di – quantomeno – alcune di queste aree. Immediatamente è

apparsa in modo evidente la questione della lateralizzazione emisferica. Sin dalle prime pubblicazioni consultate in materia di neuroanatomia del linguaggio, è stato possibile considerare differenze e somiglianze tra i due emisferi. I primi lavori citati, infatti, espongono chiaramente il ruolo di primo piano svolto dall'emisfero sinistro. L'idea che ha accompagnato la stesura del primo capitolo è stata di presentare, sia strutturalmente che funzionalmente, l'organizzazione fisiologica del linguaggio, con il proposito di confrontare la struttura e il funzionamento del cervello fisiologico con quello patologico. O, come è stato anche riportato in queste pagine, le differenze tra un cervello "allucinante" e "non allucinato". Questo discorso non è volto a rimarcare un'imprecisa distinzione tra fisiologia e patologia, che peraltro è stata smentita anche in questa sede, ma mirato a comprendere in che modo alcuni cervelli siano "allucinanti". Sin da subito, si è rivelato impossibile, oltre che insensato, considerare la fisiologia escludendo l'aspetto clinico e patologico. Basti pensare che le scoperte compiute da Broca non sarebbero state possibili se i cervelli dei pazienti da lui consultati fossero stati fisiologicamente funzionanti. In questo discorso rientrano, peraltro, tutti quegli studi qui presentati e che si sono basati su delle lesioni cerebrali, quindi sui deficit ad esse associati, e, anche se forse più indirettamente, gli studi che hanno confrontato campioni di pazienti clinici con individui della popolazione generale. Insomma, isolare gli argomenti di studio non è stato possibile. Probabilmente, una simile constatazione sarà stata fatta da quel 98% dei ricercatori di neurobiologia del linguaggio che, come è stato riportato nel Capitolo 1 (Tremblay & Dick, 2016), hanno ritenuto obsoleto il modello classico. Come a voler dire che lo studio dei correlati neuroanatomici non può avvenire a compartimenti stagni.

Pertanto, anche questo lavoro ha cercato di svilupparsi assumendo un'ottica di 'rete interconnessa'. In questi termini, si è dimostrata coerente anche la proposta di un continuum teorico lungo il quale poter collocare le svariate sfumature sintomatologiche riguardanti le allucinazioni. Ancora, nell'aspetto stesso della lateralizzazione si è potuto constatare di come i due emisferi non possano essere trattati singolarmente in senso stretto; si pensi al modello del doppio flusso proposto da Hickok & Poeppel (2004, 2007), e di come le vie del flusso ventrale si estendano bilateralmente, nonostante il modello stesso presupponga una maggior lateralizzazione a sinistra, come è evidente, tra l'altro, nell'estensione delle vie del flusso dorsale.

Un discorso analogo può interessare l'individuazione delle regioni cerebrali considerate attive nei processi linguistici e/o allucinatori. Sarebbe ingenua la considerazione che i diversi studi messi a confronto, i quali hanno usato magari tecniche anche solo leggermente diverse tra loro, rilevassero con estreme precisione e accuratezza delle aree cerebrali, il cui funzionamento avviene in modo identico e immutabile. E a tal proposito si può far riferimento agli studi riportati in questa sede che hanno osservato dati discrepanti rispetto alle conclusioni di altri studi. Questo è senz'altro il modo di procedere della ricerca, e sarebbe sbagliato non considerare risultati discordanti. Ad ogni modo, con il progresso delle tecniche di strumentazione, è stato possibile individuare sempre più accuratamente i fasci di fibre e le aree che, con più o meno importanza, giocano un ruolo nei processi di interesse. Si è potuta osservare la progressiva specificità con cui si è riusciti a denominare alcune porzioni encefaliche, che da una "approssimativa" area di Broca, ad esempio, ha portato all'individuazione di

aree più circoscritte e localizzate, come la *pars opercularis* e *triangularis* (BA 44 e 45, rispettivamente). Disporre di strumenti sempre più precisi, e muoversi all'interno di una cornice teorica di *network*, è anche ciò che ha permesso la diffusione di molteplici modelli volti a descrivere il funzionamento dei processi linguistici.

L'intenzione di riportare alcuni dei modelli di neurobiologia del linguaggio sottostava all'intento di introdurre un passaggio chiave della traiettoria di questo progetto, ovvero l'ipotesi di Crow. Si potrebbe, infatti, considerare la sua teoria come cardine di questo discorso. La sua ipotesi di fallimento della "dominanza del linguaggio" racchiude tutti gli aspetti trattati in questo lavoro. Innanzitutto, presuppone l'aspetto della dominanza, e quindi della lateralizzazione. Ecco, dunque, l'importanza di aver trattato in precedenza questa questione. Presentare la sua teoria di seguito al capitolo sul linguaggio, ha permesso di introdurre l'analisi del fenomeno allucinatorio, che si è basata sulle considerazioni emerse dal capitolo precedente. Introdurre la sua teoria senza prima aver affrontato il tema della lateralizzazione linguistica sarebbe stato insensato oltre che di difficile comprensione. Di fatto, questo è anche stato il punto di collegamento tra il discorso sul linguaggio e quello sulle allucinazioni. Gli studi che sono stati presentati nel secondo capitolo, infatti, si poggiano sulle valutazioni di Crow. A partire, per l'appunto, dalla ridotta asimmetria riscontrata in alcune aree del lobo temporale, come quelle adiacenti alla Scissura di Silvio o l'area del *planum temporale*, che è stata osservata, in alcuni casi, presentare un'asimmetria inversa. L'introduzione dell'analisi sulle allucinazioni ha fatto emergere un ulteriore aspetto importante, ovvero la relazione con la psicopatologia. Come è

stato mostrato da alcuni studi (qui si può far riferimento, ad esempio, a Sommer et al., 2007), la ridotta lateralizzazione cerebrale è stata maggiormente associata alla psicosi in generale, piuttosto che alla schizofrenia soltanto. Questo aspetto amplia le considerazioni avanzate da Crow. Allo stesso modo, l'osservazione di una maggiore attività dell'emisfero destro rispetto a un'ipoattività di quello sinistro ha gettato ulteriore luce sull'argomento. Per quanto riguarda la psicopatologia, è stato fondamentale presentare studi che hanno utilizzato come campioni sia soggetti con diagnosi psichiatriche (specialmente di schizofrenia), che individui esperienti allucinazioni seppur in assenza di diagnosi, in comparazione con dei controlli sani. Ciò ha permesso di indagare la forza delle relazioni tra la sintomatologia allucinatoria e altri fattori, come la presenza o meno di una diagnosi, l'integrità strutturale di alcune regioni coinvolte, il grado di attivazione di determinate aree, il grado di lateralizzazione. Un'importante relazione rilevata è stata quella con la componente fonologica del linguaggio, che è stata vista essere la componente linguistica con una più forte associazione, e che può portare un individuo a ritenere che le allucinazioni siano percepite piuttosto che autogenerate, riprendendo quella che Crow ha identificato come una perdita di distinzione tra pensiero e parola. Ulteriori studi hanno indagato la relazione tra il controllo del linguaggio interno e le allucinazioni uditive. Ciò ha permesso di illustrare i modelli che presuppongono processi *top-down* di regolazione che, nel caso di malfunzionamento, possono fornire un'interessante lettura del fenomeno allucinatorio. Questa lettura è stata proposta nel Capitolo 2 e poi ampliata nel Capitolo 3.

Il terzo capitolo, inoltre, ha indagato la complessità del continuum tra fisiologia e patologia. Un aspetto che si è voluto presentare, infatti, è stato quello della manifestazione delle allucinazioni al di fuori dell'ambito clinico. Ciò ha portato il discorso a deviare leggermente rispetto alle questioni più strettamente neuroanatomiche, ma è parso particolarmente stimolante affrontare tale tematica all'interno di una visione un po' più estesa sulle allucinazioni. Si ha avuto così modo di confrontare le caratteristiche delle allucinazioni sulla base di chi le esperisce, mettendo in evidenza somiglianze e differenze tra chi ha più bisogno di cure rispetto a chi non ne necessita. È stato altresì possibile mostrare che l'espressione di tale fenomeno, sintomatologica o meno, può essere sciolta dallo stigma di manifestazione psicotica *tout court*. Questo risuona anche come un auspicio per la pratica clinica.

Infine, poco ci si è soffermati sugli aspetti della manualità e della genetica, avanzati sempre da Crow. Sicuramente non per una questione di minore importanza, ma per una difficoltà intrinseca che, nel caso della genetica si traduce nella complessità stessa dell'argomento, in quello della manualità nei risultati poco chiari che sono emersi finora dalla letteratura. Ancora una volta, si rimanda alle ricerche future l'onere di estendere le conoscenze di cui si dispone.

BIBLIOGRAFIA

- Alary, M., Delcroix, N., Leroux, E., Razafimandimby, A., Brazo, P., Delamillieure, P., & Dollfus, S. (2013). Functional hemispheric lateralization for language in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *149*(1–3), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.003>
- Allen, P., Larøi, F., McGuire, P. K., & Aleman, A. (2007). The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>
- Allen, P., Modinos, G., Hubl, D., Shields, G., Cachia, A., Jardri, R., Thomas, P., Woodward, T., Shotbolt, P., Plaze, M., & Hoffman, R. (2012). Neuroimaging Auditory hallucinations in schizophrenia: From neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 695–703. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs066>
- Angrilli, A., Dobel, C., Rockstroh, B., Stegagno, L., & Elbert, T. (2000). EEG brain mapping of phonological and semantic tasks in Italian and German languages. *Clinical Neurophysiology*, *111*(4), 706–716. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00308-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00308-9)
- Angrilli, A., Spironelli, C., Elbert, T., Crow, T. J., Marano, G., & Stegagno, L. (2009). Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language. *PLoS ONE*, *4*(2), e4507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004507>
- Arnedo, J., Svrakic, D. M., Del Val, C., Romero-Zaliz, R., Hernández-Cuervo, H., Fanous, A. H., Pato, M. T., Pato, C. N., De Erausquin, G. A., Cloninger, C. R., & Zwir, I. (2015). Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent Genome-Wide Association studies. *American Journal of Psychiatry*, *172*(2), 139–153. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040435>
- Association, N. a. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Brill, L. B., Royall, R., McGilchrist, I. K., Pulver, A. E., Powers, R. E., Casanova, M. F., Tien, A. Y., Frangou, S., & Petty, R. G. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication

and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry*, 154(5), 661–667. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.661>

*Bates, E., Wilson, S. M., Saygin, A. P., Dick, F., Sereno, M. I., Knight, R. T., & Dronkers, N. F. (2003). Voxel-based lesion–symptom mapping. *Nature Neuroscience*, 6(5), 448–450. <https://doi.org/10.1038/nn1050>

Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2004). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57(1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ana.20319>

Collinson, S. L., Mackay, C. E., O, J., James, A. C. D., & Crow, T. J. (2009). Dichotic listening impairments in early onset schizophrenia are associated with reduced left temporal lobe volume. *Schizophrenia Research*, 112(1–3), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.034>

Crespi, B., Read, S., & Hurd, P. (2017). Segregating polymorphisms of FOXP2 are associated with measures of inner speech, speech fluency and strength of handedness in a healthy population. *Brain and Language*, 173, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.06.002>

Crow, T. (2000). Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*, 31(2–3), 118–129. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00029-6)

Crow, T. J. (1997). Discussion. *Trends in Neurosciences*, 20(8), 339–343. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01071-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01071-0)

Crow, T. J. (2013). The XY gene hypothesis of psychosis: Origins and current status. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 162(8), 800–824. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32202>

Daalman, K., Verkooijen, S., Derks, E. M., Aleman, A., & Sommer, I. E. (2012). The influence of semantic top-down processing in auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.005>

De Boer, J. N., Linszen, M. M. J., De Vries, J., Schutte, M. J. L., Begemann, M. J. H., Heringa, S. M., Bohlken, M. M., Hugdahl, K., Aleman, A., Wijnen, F. N. K., & Sommer, I. E. C. (2019). Auditory hallucinations, top-down processing and language perception: a general population

- study. *Psychological Medicine*, 49(16), 2772–2780. <https://doi.org/10.1017/s003329171800380x>
- Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2013). The language Connectome. *The Neuroscientist*, 20(5), 453–467. <https://doi.org/10.1177/1073858413513502>
- Diederer, K. M. J., De Weijer, A. D., Daalman, K., Blom, J. D., Neggers, S. F. W., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. C. (2010). Decreased language lateralization is characteristic of psychosis, not auditory hallucinations. *Brain*, 133(12), 3734–3744. <https://doi.org/10.1093/brain/awq313>
- Diederer, K. M. J., Van Lutterveld, R., & Sommer, I. E. C. (2012b). Neuroimaging of Voice Hearing in Non-Psychotic Individuals: A mini review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00111>
- Dronkers, N. F., Plaisant, O., Iba-Zizen, M. T., & Cabanis, E. A. (2007). Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, 130(5), 1432–1441. <https://doi.org/10.1093/brain/awm042>
- Drucaroff, L. J., Costanzo, E. Y., Castro, M. N., Ortiz-Villafañe, M., Wainsztein, A. E., Abulafia, C., Duarte-Abritta, B., Villarreal, M. F., & Guinjoan, S. M. (2016). Hemispheric specialization of mood processing is abnormal in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 452–453. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.024>
- Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2012). Language-Selective and Domain-General Regions Lie Side by Side within Broca's Area. *Current Biology*, 22(21), 2059–2062. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.09.011>
- Fridriksson, J., Ouden, D. D., Hillis, A. E., Hickok, G., Rorden, C., Basilakos, A., Yourganov, G., & Bonilha, L. (2018). Anatomy of aphasia revisited. *Brain*, 141(3), 848–862. <https://doi.org/10.1093/brain/awx363>
- Friederici, A. D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2), 78–84. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01839-8](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01839-8)
- Gaser, C. (2004). Neuroanatomy of “Hearing Voices”: A Frontotemporal Brain Structural Abnormality Associated with Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14(1), 91–96. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107>

- *Haddock, G., McCARRON, J., Tarrier, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29(4), 879–889. <https://doi.org/10.1017/s003329179900866>
- Hagoort, P. (2016). MUC (Memory, Unification, Control). In *Elsevier eBooks* (pp. 339–347). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407794-2.00028-6>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1–2), 67–99. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(5), 393–402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W., Federspiel, A., Kreis, R., Boesch, C., Maier, S. E., Schroth, G., Lovblad, K., & Dierks, T. (2004). Pathways that make voices. *Archives of General Psychiatry*, 61(7), 658. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.658>
- Hugdahl, K. (2009). “Hearing voices”: Auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 553–560. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00775.x>
- Hugdahl, K., Hugdahl, K., Løberg, E., Steen, V. M., Steen, V. M., Van Wagensingen, H., Jørgensen, H. A., & Jørgensen, H. A. (2008). Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal lobe. *Frontiers in Human Neuroscience*, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.006.2007>
- Indefrey, P., & Levelt, W. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92(1–2), 101–144. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001>
- Johns, L. C., Kompus, K., Connell, M., Humpston, C., Lincoln, T. M., Longden, E., Preti, A., Alderson-Day, B., Badcock, J. C., Cella, M., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., Peters, E., Raballo, A., Scott, J., Siddi, S., Sommer, I. E., & Larøi, F. (2014). Auditory verbal hallucinations in persons with and without a need for care. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl_4), S255–S264. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu005>

- K. Wernicke, *Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*, Ed. Max Cohn&Weigert, Breslau, 1874.
- Kümmerer, D., Hartwigsen, G., Kellmeyer, P., Glauche, V., Mader, I., Klöppel, S., Suchan, J., Karnath, H., Weiller, C., & Saur, D. (2013). Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain*, *136*(2), 619–629. <https://doi.org/10.1093/brain/aws354>
- *Larøi, F., Marczewski, P., & Van Der Linden, M. (2004). Further evidence of the multi-dimensionality of hallucinatory predisposition: factor structure of a modified version of the Launay-Slade Hallucinations Scale in a normal sample. *European Psychiatry*, *19*(1), 15–20. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(03\)00028-2](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(03)00028-2)
- Laroi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., Ffytche, D. H., Hugdahl, K., Johns, L. C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C. W., Stéphane, M., & Waters, F. (2012). The Characteristic Features of Auditory Verbal hallucinations in clinical and nonclinical Groups: State-of-the-Art Overview and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 724–733. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs061>
- Linden, D. E. J., Thornton, K., Kuswanto, C. N., Johnston, S. J., Van De Ven, V., & Jackson, M. C. (2010). The Brain's Voices: Comparing nonclinical auditory hallucinations and imagery. *Cerebral Cortex*, *21*(2), 330–337. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq097>
- Linszen, M. M. J., De Boer, J. N., Schutte, M. J. L., Begemann, M. J. H., De Vries, J., Koops, S., Blom, R. E., Bohlken, M. M., Heringa, S. M., Blom, J. D., & Sommer, I. E. C. (2022). Occurrence and phenomenology of hallucinations in the general population: A large online survey. *Schizophrenia*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00229-9>
- Maijer, K., Begemann, M. J. H., Palmen, S. J. M. C., Leucht, S., & Sommer, I. E. C. (2017). Auditory hallucinations across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *48*(6), 879–888. <https://doi.org/10.1017/s0033291717002367>
- Maijer, K., Steenhuis, L. A., Lotgering, R., Palmen, S. J., Sommer, I. E., & Bartels-Velthuis, A. A. (2019). Clinical significance of auditory hallucinations in youth: Comparison between a general population and a help-seeking sample. *Schizophrenia Research*, *204*, 460–461. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.027>

- *Mccarthy, R., & Warrington, E. K. (1984). A TWO-ROUTE MODEL OF SPEECH PRODUCTION. *Brain*, *107*(2), 463–485. <https://doi.org/10.1093/brain/107.2.463>
- Mirman, D., Chen, Q., Zhang, Y., Wang, Z., Faseyitan, O. K., Coslett, H. B., & Schwartz, M. F. (2015). Neural organization of spoken language revealed by lesion–symptom mapping. *Nature Communications*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms7762>
- Modinos, G., Costafreda, S. G., Van Tol, M., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *49*(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>
- Mohammed, N., Narayan, V., Patra, D. P., & Nanda, A. (2018). Louis Victor Leborgne (“Tan”). *World Neurosurgery*, *114*, 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.021>
- Moseley, P., Aleman, A., Allen, P., Bell, V., Bless, J., Bortolon, C., Cella, M., Garrison, J., Hugdahl, K., Kozáková, E., Larøi, F., Moffatt, J., Say, N., Smailes, D., Suzuki, M., Toh, W. L., Woodward, T., Zaytseva, Y., Rossell, S., & Fernyhough, C. (2021). Correlates of hallucinatory experiences in the general population: an international multisite replication study. *Psychological Science*, *32*(7), 1024–1037. <https://doi.org/10.1177/0956797620985832>
- Nasios, G., Dardiotis, E., & Messinis, L. (2019). From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation. *Behavioural Neurology*, *2019*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/9894571>
- Ocklenburg, S., Güntürkün, O., Hugdahl, K., & Hirnstein, M. (2015). Laterality and mental disorders in the postgenomic age – A closer look at schizophrenia and language lateralization. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *59*, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.019>
- Ocklenburg, S., Westerhausen, R., Hirnstein, M., & Hugdahl, K. (2013). Auditory hallucinations and reduced language lateralization in schizophrenia: A Meta-analysis of Dichotic Listening Studies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(4), 410–418. <https://doi.org/10.1017/s1355617712001476>

- Oertel-Knöchel, V., & Linden, D. E. J. (2011). Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist*, *17*(5), 456–467. <https://doi.org/10.1177/1073858410386493>
- Oertel, V., Knochel, C., Rotarska-Jagiela, A., Schonmeyer, R., Lindner, M., Van De Ven, V., Haenschel, C., Uhlhaas, P., Maurer, K., & Linden, D. E. J. (2010). Reduced Laterality as a Trait Marker of Schizophrenia—Evidence from Structural and Functional Neuroimaging. *Journal of Neuroscience*, *30*(6), 2289–2299. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4575-09.2010>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, *72*(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- *Price CJ. 2000. Functional imaging studies of aphasia. In: Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ, editors. *Brain mapping: the disorders*. San Diego: Academic Press. p 181–200
- Razafimandimby, A., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., Maïza, O., & Dollfus, S. (2011b). Language lateralization in left-handed patients with schizophrenia. *Neuropsychologia*, *49*(3), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.025>
- *Rossell, S. L., Schutte, M. J. L., Toh, W. L., Thomas, N., Strauss, C., Linszen, M. M. J., Van Dellen, E., Heringa, S. M., Teunisse, R., Slotema, C. W., & Sommer, I. E. C. (2019). The Questionnaire for Psychotic Experiences: An Examination of the validity and reliability. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(Supplement_1), S78–S87. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby148>
- Royer, C., Delcroix, N., Leroux, E., Alary, M., Razafimandimby, A., Brazo, P., Delamillieure, P., & Dollfus, S. (2015). Functional and structural brain asymmetries in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia Research*, *161*(2–3), 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.014>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M., Umarova, R., Musso, M., Glauche, V., Abel, S., Huber, W., Rijntjes, M., Hennig, J., & Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for

language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(46), 18035–18040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>

Schutte, M. J. L., Voppel, A., Collin, G., Abramovic, L., Boks, M. P. M., Cahn, W., Van Haren, N. E. M., Hugdahl, K., Koops, S., Mandl, R. C. W., & Sommer, I. E. C. (2022). Modular-Level functional connectome alterations in individuals with hallucinations across the psychosis continuum. *Schizophrenia Bulletin*, 48(3), 684–694. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac007>

Shalom, D. B., & Poeppel, D. (2007). Functional anatomic models of language: assembling the pieces. *The Neuroscientist*, 14(1), 119–127. <https://doi.org/10.1177/1073858407305726>

Shapleske, J. (2002). A Computational Morphometric MRI study of Schizophrenia: Effects of hallucinations. *Cerebral Cortex*, 12(12), 1331–1341. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.12.1331>

Shergill, S. S., Kanaan, R. A., Chitnis, X. A., O'Daly, O., Jones, D. K., Frangou, S., Williams, S. C., Howard, R. J., Barker, G. J., Murray, R. M., & McGuire, P. (2007). A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 467–473. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.467>

Somers, M., Sommer, I. E., Boks, M. P., & Kahn, R. S. (2009). Hand-preference and population schizotypy: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.010>

Sommer, I. E. C., Diederer, K. M. J., Blom, J., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., Boks, M. P. M., Daalman, K., Hoek, H. W., Neggers, S. F. W., & Kahn, R. S. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*, 131(12), 3169–3177. <https://doi.org/10.1093/brain/awn251>

Sommer, I., Aleman, A., Ramsey, N., Bouma, A., & Kahn, R. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 178(4), 344–351. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.4.344>

Sommer, I., Ramsey, N., & Kahn, R. (2001). Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 52(1–2), 57–67. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00180-8](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00180-8)

- Sommer, I., Veer, A. V., Wijkstra, J., Boks, M., & Kahn, R. (2007). Comparing language lateralization in psychotic mania and psychotic depression to schizophrenia; A functional MRI study. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 364–365. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.005>
- Spironelli C, Angrilli A, Stegagno L. Failure of language lateralization in schizophrenia patients: an ERP study on early linguistic components. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 May;33(3):235-43. PMID: 18592042; PMCID: PMC2441888.
- Spironelli, C., & Angrilli, A. (2006). Language lateralization in phonological, semantic and orthographic tasks: A slow evoked potential study. *Behavioural Brain Research*, 175(2), 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.038>
- Spironelli, C., & Angrilli, A. (2007). Influence of Phonological, Semantic and Orthographic tasks on the early linguistic components N150 and N350. *International Journal of Psychophysiology*, 64(2), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.02.002>
- Spironelli, C., Marino, M., Mantini, D., Montalti, R., Craven, A. R., Ersland, L., Angrilli, A., & Hugdahl, K. (2023). fMRI fluctuations within the language network are correlated with severity of hallucinatory symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00401-9>
- Tremblay, P., & Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*, 162, 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004>
- Tyler, M., Diamond, J., & Lewis, S. (1995). Correlates of left-handedness in a large sample of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 18(1), 37–41. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00022-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00022-4)
- Ueno, T., Saito, S., Rogers, T. T., & Ralph, M. a. L. (2011). Lichtheim 2: Synthesizing aphasia and the neural basis of language in a neurocomputational model of the dual Dorsal-Ventral language pathways. *Neuron*, 72(2), 385–396. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.013>
- Vercammen, A., Knegtering, H., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2010). Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the

inner speech processing network. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 1009–1016. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq007>

Waters, F., Blom, J. D., Jardri, R., Hugdahl, K., & Sommer, I. E. C. (2017). Auditory hallucinations, not necessarily a hallmark of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 48(4), 529–536. <https://doi.org/10.1017/s0033291717002203>

Wu, C., Hwang, T., Chen, P., Chou, T., Hsu, Y., Liu, C., Wang, H., Chen, C., Hua, M., Hwu, H., & Tseng, W. I. (2014). Reduced structural integrity and functional lateralization of the dorsal language pathway correlate with hallucinations in schizophrenia: A combined diffusion spectrum imaging and functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 224(3), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.08.010>

Yates, K., Lång, U., Peters, E. M., Wigman, J. T. W., McNicholas, F., Cannon, M., DeVylder, J., Ramsay, H., Oh, H., & Kelleher, I. (2021). Hallucinations in the general population across the adult lifespan: prevalence and psychopathologic significance. *The British Journal of Psychiatry*, 219(6), 652–658. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.100>

*= fonti consultate indirettamente