



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

Nella schizofrenia, la connettività funzionale del Default Mode Network si traduce in sintomi? Un approccio seed-based basato su uno studio fMRI a riposo

Does the functional connectivity of the Default Mode Network in schizophrenia translate into symptoms? A seed-based approach based on a resting-state fMRI study

Relatrice:
Prof.ssa Chiara Spironelli

Correlatore esterno:
Dott. Marco Marino

Laureanda: Sofia Rolli

Matricola: 2015630

Anno accademico 2021/2022

Indice

<i>CAPITOLO 1: LA SCHIZOFRENIA</i>	5
1.1. Introduzione.....	5
1.2. Storia del termine	8
1.3. Evoluzione dei criteri diagnostici per la schizofrenia	11
1.4. Criteri diagnostici per la schizofrenia del DSM-5.....	13
1.5. Diversi tipi di schizofrenia	16
1.6. Esordio, sviluppo e decorso	19
<i>CAPITOLO 2: EZIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA</i>	21
2.1 Fattori Genetici.....	21
2.2 Fattori ambientali.....	24
2.3 Ipotesi del neurosviluppo.....	27
2.4 Ruolo dei neurotrasmettitori.....	30
2.4.1 Ipotesi dopaminergica.....	30
2.4.2 Ipotesi serotoninergica	33
2.4.3 Ipotesi glutammatergica	34
2.5 Anomalie cerebrali nella schizofrenia	36
2.6 Ipotesi di Crow.....	43
2.7 Ipotesi della disconnettività	46
<i>CAPITOLO 3: LA SCHIZOFRENIA COME DISTURBO DA DISCONNESSIONE</i>	49
3.1. Ipotesi del disturbo della connettività cerebrale nella schizofrenia.....	49
3.2. Il <i>Default Mode Network</i> (DMN)	56
3.2.1. Caratteristiche e funzioni del DMN	58
3.2.2. Il DMN nella schizofrenia.....	60
3.2.3. DMN e la rete ‘ <i>task-positiva</i> ’	62

3.3. Il metodo fMRI.....	63
<i>CAPITOLO 4: STUDIO fMRI IN CONDIZIONE DI RIPOSO.....</i>	65
4.1. Obiettivi.....	65
4.2. Metodo.....	66
4.2.1. Partecipanti.....	66
4.2.2. Acquisizione immagini.....	69
4.2.3. Pre-processing dei dati fMRI.....	69
4.3. Risultati.....	70
<i>CAPITOLO 5: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....</i>	81
5.1. Discussione.....	81
5.2. Limiti e prospettive future.....	85
5.3. Conclusione.....	86
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	89
<i>APPENDICE I.....</i>	I

CAPITOLO 1: LA SCHIZOFRENIA

1.1. Introduzione

La schizofrenia è una sindrome altamente invalidante che viene diagnosticata in relazione ad una costellazione di sintomi psichiatrici e di un decorso longitudinale (APA, 2000). Si tratta di una malattia mentale che compromette molteplici domini cognitivi, come l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive (Heinrichs e Zakzanis, 1998), ma anche le sfere comportamentali ed emotive, come la capacità di interpretare la realtà, di gestire le emozioni e di comunicare in modo appropriato.

Il termine **schizofrenia** (dal tedesco *schizophrenie*, comp. di schizo- dal greco *σχίζω* 'separare/scindere' e *-phrenie* dal greco *φρένια* che significa 'mente'), letteralmente significa "mente scissa", benché non implichi una personalità multipla (come nel disturbo dissociativo dell'identità).

La gamma dei sintomi che danno adito a una diagnosi di schizofrenia è vasta, benché tipicamente le persone con questo disturbo manifestino di volta in volta solo alcuni di questi sintomi in un determinato momento (come si vedrà nell'elenco dei criteri del DSM-5; APA, 2013). Tuttavia, si possono inquadrare quelli che sono i principali sintomi all'interno di due vaste dimensioni: i cosiddetti "sintomi positivi" e "sintomi negativi" (Figura 1). I primi fanno notare la loro presenza: alterano la percezione della realtà della persona e includono deliri, allucinazioni, disturbo del pensiero e un comportamento disorganizzato.

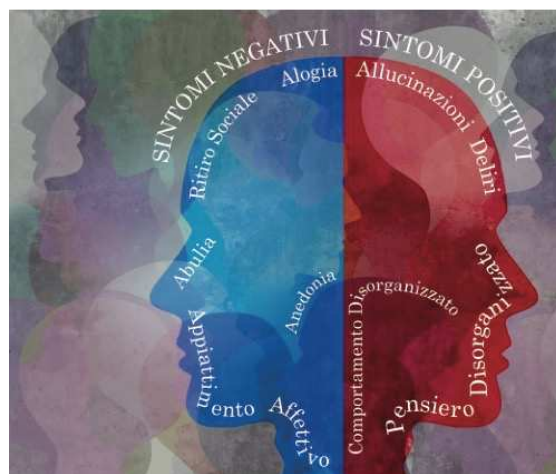


Figura 1: Sintomi Positivi e Negativi della schizofrenia.

I sintomi negativi, invece, sono così definiti in quanto si tratta di capacità che la maggior parte delle persone possiedono, ma che i pazienti schizofrenici sembrano aver perso, ed includono: alogia, risposte emotive appiattite, ritiro sociale, anedonia, assenza di iniziativa e deficit psicomotori (APA, 2013).

I *deliri* sono convinzioni fortemente sostenute e inamovibili, anche alla luce di evidenze contrastanti. Il loro contenuto varia da: deliri di persecuzione, i più comuni, (convinzione di poter essere oggetto di aggressioni, molestie da parte di qualcuno o di un gruppo); deliri di riferimento (convinzione che certi gesti, commenti e stimoli ambientali siano diretti a sé stessi); deliri di grandezza (convinzione di avere capacità eccezionali o di godere di una particolare fama); deliri erotomanici (convinzione che un'altra persona sia innamorata di sé stessi); deliri nichilistici (convinzione che si verificherà una catastrofe); deliri somatici (è presente una preoccupazione ingiustificata per la salute). I deliri sono definiti come 'bizzarri' se sono chiaramente non plausibili, non comprensibili ad altre persone appartenenti alla stessa cultura dell'individuo e non derivano da esperienze di vita ordinarie. Esempi di deliri bizzarri sono quelli che esprimono una perdita di controllo sulla mente e sul corpo, ad esempio furto del pensiero (convinzione che i propri pensieri siano stati rimossi da forze esterne); inserzione del pensiero (convinzione che pensieri estranei siano stati introdotti nella propria mente); oppure deliri di controllo (convinzione che il proprio corpo o le proprie azioni siano sotto il controllo di qualche forza esterna). Diversamente, un esempio di delirio 'non bizzarro' è la convinzione di essere sotto sorveglianza della polizia, sebbene non ci siano prove evidenti o motivazioni di questo fatto (APA, 2013).

Le *allucinazioni* sono esperienze simil-percettive e si verificano senza uno stimolo esterno. Possono presentarsi in qualsiasi modalità sensoriale, anche se le più comuni nella schizofrenia sono quelle uditive. Sono vivide e chiare, e sfuggono al controllo volontario dell'individuo (APA, 2013).

Il *pensiero disorganizzato* o *disturbo formale del pensiero* viene dedotto dall'eloquio dell'individuo. Ci possono essere: un deragliamento del pensiero (passare da un argomento all'altro); tangenzialità (rispondere alle domande in maniera marginale o del tutto non correlata); e, più raramente, si può riscontrare anche un'incoerenza o

insalata di parole (in cui l'eloquio è quasi incomprensibile). I sintomi devono essere sufficientemente gravi da compromettere una comunicazione efficace.

Il *comportamento motorio disorganizzato o anormale* si manifesta in diversi modi, tra cui un'agitazione imprevedibile o una marcata diminuzione della reattività all'ambiente (comportamento catatonico). Altre manifestazioni per quanto riguarda il movimento corporeo possono essere: mantenere uno sguardo fisso, mutismo, ecolalia, movimenti stereotipati ripetuti e smorfie (APA, 2013).

I *sintomi negativi*, comuni nella schizofrenia, ma meno prominenti in altri disturbi psicotici, sono: diminuzione dell'espressione delle emozioni (non esperiscono emozioni facciali, contatto visivo, intonazione dell'eloquio o movimenti del corpo che danno enfasi al proprio discorso); abulia (diminuzione nelle attività finalizzate, mancanza di volontà); alogia (diminuzione della produzione verbale); anedonia (incapacità di provare piacere); asocialità (mancanza di interesse nelle interazioni sociali) (APA, 2013).

Questi sintomi non sono specifici della schizofrenia (si possono infatti osservare in molti disturbi neurologici) e ciò che è importante ricordare è che nessuno di questi è considerato patognomonico per la sua diagnosi.

Si possono, tuttavia, identificare alcuni sintomi considerati prodromici della schizofrenia, e che solitamente precedono il primo episodio di psicosi, come: isolamento dalla vita sociale, incapacità di svolgere il proprio lavoro, comportamenti e idee stravaganti, trascuratezza nell'igiene personale ed appiattimento dei rapporti affettivi.

La schizofrenia nel DSM-5 (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta Edizione) è racchiusa all'interno del capitolo 'Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici'. Per 'spettro psicotico' s'intende un *continuum* di fenotipi e disturbi correlati tra loro che passano dalla normalità, a caratteristiche psicotiche sub-cliniche, e arrivano alla presenza di sintomi che soddisfano i criteri per un disturbo psicotico. Il capitolo è organizzato lungo un "gradiente" di psicopatologia, tale per cui i clinici dovrebbero primariamente considerare le condizioni che non soddisfano i criteri per un disturbo psicotico, oppure che sono limitate a un ambito di psicopatologia; successivamente, considerare le condizioni con limitazione

temporale, e infine vi è la diagnosi di schizofrenia, che richiede l'esclusione di un'altra condizione che può causare la psicosi.

I disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici sono accomunati da anomalie psicopatologiche in uno o più dei seguenti ambiti: Allucinazioni, Pensiero Disorganizzato (eloquio), Comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale (compresa la Catatonia) e sintomi negativi; e comprendono:

- Disturbo schizotipico (di personalità)
- Disturbo delirante
- Disturbo psicotico breve
- Disturbo schizofreniforme
- Schizofrenia
- Disturbo schizoaffettivo
- Disturbo psicotico indotto da sostanze/farmaci
- Disturbo psicotico dovuto a un'altra condizione medica
- Catatonia

Nei capitoli che seguono verranno presentati in maniera dettagliata i sintomi che caratterizzano questa psicosi, e le plausibili cause che sono state proposte circa l'insorgenza di questa malattia.

1.2. Storia del termine

Sebbene descrizioni di sindromi simili alla schizofrenia compaiano già prima del XIX secolo, i primi casi riportati dalla letteratura medica risalgono al 1809, all'interno delle pubblicazioni di Philippe Pinel (1745-1826), il quale definì la patologia mediante il termine '*démence*'.

Il termine 'schizofrenia' è stato coniato da Eugen Bleuler (1857-1939) nel 1911, il quale inizialmente descrisse i sintomi osservati differenziando quelli primari (o fondamentali) da quelli secondari (o accessori). I sintomi primari sono esemplificati dalle "quattro A": appiattimento dell'Affetto, Autismo (inteso come una maggiore attenzione al proprio mondo interiore e distacco dalla realtà esterna), Associazione ridotta di idee e Ambivalenza emotiva. Dall'incapacità della persona di fronteggiare e adattarsi a

questi sintomi primari, ne derivano quelli denominati come ‘secondari’, ovvero: le allucinazioni, la catatonìa e i deliri.

Questa distinzione dei sintomi in fondamentali e accessori ha stabilito, in ambito clinico, che si poteva fare diagnosi di schizofrenia anche in assenza di quei sintomi che oggi vengono definiti positivi, ovvero deliri e allucinazioni (Andreasen, 1990).

È opportuno ricordare anche lo psichiatra e psicologo tedesco Emil Kraepelin (1856-1926), il quale classificò la schizofrenia come ‘*Dementia Praecox*’, categoria diagnostica inserita nella sesta edizione del suo trattato di psichiatria del 1899. Il termine utilizzato deriva dalle conclusioni tratte da Kraepelin riguardo la malattia, osservando i suoi pazienti, ovvero il fatto che si manifestasse anche nei più giovani (a differenza delle già note demenze) con perdita dell’unità del pensiero, del sentire e dell’agire, deliri, appiattimento dell’affettività e disintegrazione della personalità, caratterizzate da un decorso peggiorativo che sfociava conseguentemente, per l’appunto, in un quadro di demenza. Secondo Kraepelin l’eziologia di questo disturbo era endogena, vale a dire che scaturiva da cause interiori.

Egli distinse la ‘*Dementia Praecox*’ dal disturbo maniaco-depressivo e dalla paranoia, in base ai sintomi e al decorso. Basandosi su studi precedenti, Kraepelin definì nove diverse forme cliniche mediante cui poteva manifestarsi tale disturbo: demenza precoce semplice, ebefrenia, demenza precoce depressiva, demenza precoce circolare, demenza precoce agitata, demenza precoce periodica, catatonìa, demenza paranoide e schizoafasia. Tuttavia, nel 1920, egli stesso mise in dubbio questa classificazione categoriale poiché, ciò che Kraepelin non fece, fu individuare il meccanismo sottostante alle diverse manifestazioni individuate da lui stesso della malattia. Con questo, Kraepelin prese in considerazione la possibilità che la multiformità psicopatologica con cui i pazienti si presentavano all’osservazione clinica fosse in realtà non sostanziale, dal momento che tutte queste forme, progressivamente, si avviavano a una particolare qualità di indebolimento psichico.

Bleuler conservò la separazione effettuata da Kraepelin del disturbo (oggi schizofrenico) dalla malattia maniaco-depressiva. Ad ogni modo, invece, non concepiva questa sindrome come una demenza, poiché i suoi pazienti che ne erano affetti, se adeguatamente trattati, tendevano a migliorare, e non a peggiorare nel tempo. Egli propose infatti che la ‘demenza’ di Kraepelin non fosse in realtà un vero

decadimento intellettivo, ma una sorta di disconnessione tra le varie funzioni psichiche, una perdita dell'unità della struttura personologica, una "disgregazione della personalità".

"[...] Chiamo schizofrenia la dementia praecox perché una delle sue caratteristiche più importanti è la scissione delle diverse funzioni psichiche. Solo per comodità utilizzo la parola al singolare, anche se è probabile che il gruppo comprenda diverse malattie" (Bleuer, 1911).

Inoltre, egli riteneva che la comparsa di questo disturbo potesse avvenire anche in età più avanzate, e non necessariamente in età giovanile. Per Bleuler, dunque, la schizofrenia non è altro che "una malattia cerebrale", tuttavia riconobbe l'influenza di circostanze esterne nell'aggravare il disturbo e/o farlo precipitare.

Due dei principali contributi che si possono attribuire a Bleuler riguardano la prima reale possibilità di guarire da questo disturbo, che si evince dai suoi studi, e il fatto che ha riconosciuto l'estrema eterogeneità della schizofrenia, descritta come un gruppo di disturbi con dei tratti clinici in comune, e non più come un disturbo unitario (Jablensky et al., 2010; Adityanjee et al., 1999).

L'introduzione dei primi criteri diagnostici operativi per la schizofrenia si ebbe con lo psichiatra tedesco Kurt Schneider (1883-1969). Egli distinse i 'sintomi di primo e secondo rango'. Sebbene possa sembrare esserci un parallelismo, tale distinzione non è sovrapponibile a quella proposta da Bleuler. I *sintomi di primo rango* non sono specifici della schizofrenia (come lo sono invece i fondamentali di Bleuler), ma sono di grande significato ai fini diagnostici e sono rappresentati da: eco del pensiero, udire voci sotto forma di discorsi e repliche, udire voci che accompagnano le proprie azioni, esperienze di influenzamento somatico, furto del pensiero, diffusione del pensiero e percezione delirante. I *sintomi di secondo rango* hanno un significato diagnostico minore, pur essendo di frequente riscontro nella schizofrenia e includono: disturbi psicosensoriali, intuizioni deliranti, perplessità, ottusità affettiva e disturbi depressivi o euforici dell'umore.

Come si vedrà nel prossimo capitolo, ancor oggi i confini nosografici della schizofrenia sono un punto critico di discussione; tuttavia, si è ritenuto inevitabile ricordare alcune tra le figure più importanti che si sono interessate al tema, come Bleuer e Kraepelin. Inoltre,

è bene notare che i principali manuali di classificazione e diagnosi, tuttora utilizzati (DSM e ICD), hanno incorporato quelli che sono i sintomi di primo rango di Schneider.

Un ulteriore passo avanti è stato fatto da Timothy John Crow, psichiatra inglese, che nel 1980 propose di classificare la schizofrenia in due tipologie: schizofrenia di 'tipo I' qualora si riscontrassero maggiori sintomi positivi, ossia sintomi che riflettono un eccesso delle normali funzioni o un'atipicità (es. allucinazioni, deliri, eloquio e comportamento disorganizzati); schizofrenia di 'tipo II' con una maggioranza di sintomi negativi, ovvero sintomi che riflettono una diminuzione o perdita delle normali funzioni della persona (es. appiattimento affettivo, alogia, abulia, ritiro sociale). Successivamente, Andreasen ha elaborato due scale di valutazione per ciascuna delle due tipologie di sintomi:

1. SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS; Andreasen, 1984).
2. SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS; Andreasen, 1984).

1.3. Evoluzione dei criteri diagnostici per la schizofrenia

La definizione di schizofrenia si è evoluta attraverso le sei edizioni del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I, DSM-II, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR; *American Psychiatric Association*, 1952, 1968, 1980, 1987, 1994, 2000, rispettivamente).

Ogni revisione ha cercato di incorporare le nuove conoscenze dei diversi disturbi psichiatrici, migliorandone l'affidabilità e la validità, determinando così una maggiore chiarezza diagnostica e aumentandone l'utilità clinica e la diffusione.

Tre principali prospettive diagnostico/classificatorie sono contenute in tutte le definizioni della schizofrenia nel DSM:

- 1) l'enfasi Kraepeliniana sull' abulia, la cronicità e l'*outcome* negativo (Kraepelin, 1971);
- 2) l'inserimento della visione bleueriana, che pone l'accento sui sintomi negativi e, secondo cui, la patologia dissociativa è primaria e fondamentale (Bleuler, 1950);
- 3) l'attenzione schneideriana sulla distorsione della realtà o, più in generale, sulla sintomatologia positiva (Schneider, 1959).

Tuttavia, l'enfasi posta su queste tre diverse prospettive è cambiata nel corso del tempo. Le prime due edizioni del DSM (1952, 1968), seguivano in generale il modello di Bleuler nella definizione della schizofrenia, nonostante considerasse la psicosi come sintomo principale (Tsuang et al., 2000). Tali cambi di prospettiva hanno causato problemi di affidabilità e validità dei criteri per la diagnosi di schizofrenia nel DSM I (1952) e DSM II (1968), rendendoli vaghi e imprecisi. Questo ha scaturito una forte discrepanza tra le diagnosi di schizofrenia formulate negli USA e quelle formulate in Europa (Hansell et al., 2007). In reazione a queste incongruenze, dal DSM III (1980), sono stati inseriti come criteri diagnostici la cronicità e lo scarso funzionamento, sottolineando l'importanza dei sintomi di primo rango di Schneider, nel tentativo di definire un disturbo più omogeneo. Dalla quarta edizione (DSM-IV, 1994) c'è stato un modesto ampliamento dei criteri della schizofrenia, con l'eliminazione del requisito che l'esordio avvenga prima dei 45 anni e l'inclusione dei sintomi negativi. Si è ottenuta una stabilità diagnostica elevatissima, con l'80-90% degli individui che ricevono una diagnosi iniziale di schizofrenia e che mantengono tale diagnosi dopo 1-10 anni (Tandon et al., 2013). Pertanto, il nucleo dei criteri diagnostici del DSM-IV per la schizofrenia è stato mantenuto nel DSM-5, con delle variazioni apportate allo scopo di semplificare e incorporare nuove informazioni sulla natura del disturbo accumulate negli ultimi due decenni (Tandon et al., 2013; Kumari, 2015). La maggior parte delle persone che soddisfaceva (o non soddisfaceva) i criteri del DSM-IV per la schizofrenia, dovrebbe continuare a soddisfare (o non soddisfare) i criteri del DSM-5. L'eterogeneità della schizofrenia è, tuttavia, scarsamente spiegata dai sottotipi del DSM-IV, rendendo necessario un cambiamento di approccio (Tandon, 2008). Quando parliamo di DSM parliamo di un manuale diagnostico-statistico. Pertanto, l'aspetto della casistica è fondamentale nella definizione dei criteri. Come per altri disturbi, nel DSM-5 è stato utilizzato un approccio conservativo alle revisioni. Le modifiche sono state apportate solo se hanno migliorato sostanzialmente l'utilità clinica o hanno aumentato la validità e la concordanza con la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD, World Health Organization, 1992) per quanto riguarda la schizofrenia (Tandon et al., 2013).

Alcune di queste modifiche sono, ad esempio, il fatto che venga richiesta la presenza (nel criterio A) di almeno due di tre specifici sintomi, mentre nelle versioni precedenti ne veniva richiesto solamente uno; non è più prevista la distinzione dei cinque sottotipi di

schizofrenia (come vedremo in uno dei prossimi capitoli), ma al suo posto è stata introdotta una valutazione dimensionale della gravità dei sintomi su una scala da 0 (assenza) a 4 (grave) per ciascun sintomo principale, e per la valutazione del deterioramento cognitivo. La gravità dei sintomi ha un valore prognostico, e la sua valutazione è in grado di guidare e personalizzare il trattamento (APA, 2013).

1.4. Criteri diagnostici per la schizofrenia del DSM-5

Nel DSM-V (American Psychiatric Association, 2013, p.101), la patologia schizofrenica è stata riclassificata come “Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici”, presentandosi con la seguente definizione: “[...] *i disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici comprendono schizofrenia, altri disturbi psicotici e disturbo schizotipico (di personalità). Sono definiti da anomalie psicopatologiche in uno o più dei cinque seguenti ambiti: deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato (eloquio), comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale (compresa la catatonìa) e sintomi negativi*”. Nella nuova classificazione rientrano dunque:

- Schizofrenia;
- Altri disturbi psicotici;
- Disturbo schizotipico di personalità.

Nel DSM-5 la schizofrenia viene definita come un disturbo caratterizzato da una serie di disfunzioni cognitive, comportamentali ed emotive. Gli individui affetti mostrano caratteristiche e sintomi molto vari, anche per questo si parla sempre della schizofrenia come una sindrome estremamente eterogenea.

Tuttavia, la diagnosi di schizofrenia è clinica. Lo specialista psichiatra, attenendosi ai criteri suggeriti dal DSM- 5, può porre diagnosi di schizofrenia quando il quadro soddisfa i criteri elencati di seguito.

Criterio A: presenza di due o più dei seguenti sintomi, per una parte di tempo significativa durante il periodo di un mese o meno se trattato con successo. In particolare, almeno uno di questi sintomi deve essere: 1. Deliri, 2. Allucinazioni, 3. Eloquio disorganizzato (per esempio deragliamento o incoerenza); inoltre vi possono essere: 4. Comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico, 5. Sintomi Negativi (diminuzione dell’espressione o delle emozioni, o abulia).

Criterio B: per una significativa parte di tempo dall'esordio del disturbo, il livello di funzionamento in una o più delle aree principali, come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé è marcatamente al di sotto del livello raggiunto prima dell'esordio o al livello atteso nel caso di bambini o adolescenti.

Criterio C: segni continuativi del disturbo persistono per almeno sei mesi. Questo periodo di 6 mesi deve comprendere almeno 1 mese di sintomi che soddisfano il criterio A, e può comprendere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici (che spesso precedono la fase attiva della malattia) o residui, i segni del disturbo possono essere evidenziati soltanto da sintomi negativi oppure da due o più sintomi elencati nel criterio A in forma attenuata (es. convinzioni stravaganti, esperienze percettive inusuali).

Criterio D: il disturbo schizoaffettivo e il disturbo depressivo o bipolare con caratteristiche psicotiche sono stati esclusi perché: 1. non si sono verificati episodi depressivi maggiori o maniacali in concomitanza della fase attiva dei sintomi, oppure; 2. se si sono verificati episodi di alterazione dell'umore durante la fase attiva, essi si sono manifestati per una parte minoritaria della durata totale dei periodi attivi e residui della malattia.

Criterio E: il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Criterio F: Se c'è una storia di disturbo dello spettro autistico o di disturbo della comunicazione a esordio infantile, la diagnosi aggiuntiva di schizofrenia viene posta soltanto se sono presenti per almeno 1 mese allucinazioni o deliri preminenti, in aggiunta agli altri sintomi richiesti della schizofrenia.

Il DSM 5 pone inoltre l'applicazione di '*specificatori di decorso*' alla diagnosi, i quali devono essere utilizzati solo dopo un anno di durata del disturbo, e se non sono in contraddizione con i criteri diagnostici di decorso. In questo senso, tali indicatori consentono di specificare se si tratta di un primo episodio o se, invece, si sono verificati episodi multipli. Tra gli specificatori, troviamo in particolare: primo episodio, attualmente in episodio acuto; primo episodio, attualmente in remissione parziale; primo episodio, attualmente in remissione completa; episodi multipli, attualmente in episodio acuto; episodi multipli, attualmente in remissione parziale; episodi multipli, attualmente in remissione completa.

Inoltre, qualora il paziente presenti catatonìa (disturbo comportamentale caratterizzato dalla perdita dell'iniziativa motoria e dall'insensibilità agli stimoli esterni), è possibile specificarlo.

Per quanto riguarda i *deficit* cognitivi, essi sono aspetti prominenti nella psicopatologia della schizofrenia. L'aggiunta del peggioramento cognitivo come criterio diagnostico per la schizofrenia è stato attentamente valutato (Kahn e Keefe, 2013; Tandon e Maj, 2008), ma nessuna variazione è stata effettuata rispetto al DSM-IV, poiché non è stata trovata una differenza significativa tra la schizofrenia e altri disturbi "confinanti" (Parnas, 2012). Un altro aspetto piuttosto comune riscontrato nelle persone affette da schizofrenia è la presenza di *deficit* sociali. Questi soggetti infatti risultano essere estremamente compromessi nell'instaurare delle relazioni interpersonali, dei legami stabili e duraturi, e nel comprendere quelle che possono essere le emozioni e intenzioni altrui.

I pazienti schizofrenici spesso e volentieri vengono delineati come *non-consapevoli* della propria malattia, sebbene si riscontri che circa il 20% di questi tenti il suicidio, e che alcuni sintomi tipici del disturbo possono essere l'abuso di alcol o droghe, la presenza di ansie o fobie e le alterazioni del sonno, nonostante questi ultimi non vengano esplicitamente descritti nei criteri diagnostici da noi oggi consultati.

A questo riguardo, un'importante questione necessita di essere affrontata: nell'ultima edizione del DSM (APA, 2013) non sono state ancora prese in considerazione le distorsioni della consapevolezza riscontrate nella schizofrenia.

"[...] La nozione fenomenologica del sè esperienziale indica che viviamo la nostra vita (cosciente) mediante una prospettiva in prima persona, come entità auto-presente, singola, persistente temporalmente, incarnata e legata, definendo l'identità del soggetto e le sue esperienze. Un senso stabile dell'identità di base è sempre accompagnata da un'immersione immediata e preriflessiva nel mondo. Il mondo ci è "pre-fornito", il suo significato è sempre tacitamente afferrato come sfondo reale, scontato ed evidente di tutta l'esperienza" (Parnas, 2012).

Spesso, ciò si traduce in esperienze allarmanti e alienanti, riscontrabili sin dall'infanzia o prima adolescenza, e marca l'estensione nosologica dei disturbi dello spettro schizofrenico (Parnas, Raballo, Handest, Jansson, Vollmer-Larsen e Saebye, 2011; Raballo e Parnas, 2012; Sass e Parnas 2003). I pazienti si sentono privi di un'identità, profondamente (ineffabilmente) diversi dagli altri e alienati dal mondo. Vi è una

manca di sintonizzazione e immersione nel mondo, una pervasiva perplessità, un'inadeguata comprensione tacita del significato mondo (Sass e Parnas 2003; Minkowski 1927; Parnas, 2012; Nelson e Raballo, 2015).

Mario Maj (APA 2013/2014), per quanto concerne l'ipotesi di includere i disturbi della consapevolezza nei criteri diagnostici della schizofrenia, si è espresso in questo modo:

“[...] nella schizofrenia, i criteri operativi rappresentano una sintesi inadeguata e fuorviante. Ad esempio, il disturbo della coscienza del sé, elemento essenziale della psicopatologia della schizofrenia secondo la tradizione europea, viene descritto in una sezione della parte narrativa del DSM-III, (APA 2013/2014) mentre non è proprio citato nei criteri operativi. I criteri operativi per la schizofrenia rappresentano l'esempio più evidente dell'ipersemplificazione psicopatologica, più volte individuata come l'aspetto negativo del DSM-III e delle successive edizioni del manuale” (p. X-XI).

Da quanto sopra riportato, si evince che i disturbi della consapevolezza di sé nella schizofrenia, da molti identificati come nucleo fondante della patologia, debbano essere inseriti nei criteri operativi del DSM con le opportune validazioni, in quanto tali distorsioni rappresentano innanzitutto la prima evidenza della manifestazione psicopatologica e, inoltre, risultano essere un elemento predittivo di una bassa aderenza al trattamento, maggiori probabilità di recidiva, maggiore aggressività, peggiore funzionamento psicosociale e un decorso più grave della malattia.

Dunque, pare che, tenendo maggiormente conto di questi ultimi aspetti appena citati, si potrebbe apportare un maggiore giovamento ad una persona affetta da schizofrenia, non solo al momento della diagnosi, ma anche nel decorso futuro della malattia.

1.5. Diversi tipi di schizofrenia

La schizofrenia, nel DSM-IV, si distingue in:

- Schizofrenia di tipo Catatonico: predomina il mutismo e l'assunzione di posture anormali. È caratterizzata da un grave distacco dalla realtà e spesso si manifesta con lunghi stati di immobilità e brevi crisi di intensa agitazione. Il paziente schizofrenico catatonico è ossessionato dal timore di poter agire in modo sbagliato o di confrontarsi con stimoli e situazioni potenzialmente

- dannose, per questo preferisce immobilizzarsi facendo a meno persino di lavarsi, vestirsi e di mangiare.
- Schizofrenia di tipo paranoide: predomina il delirio di persecuzione (convinzione dell'individuo di essere oggetto di una cospirazione, di essere ingannato, spiato, seguito, avvelenato oppure drogato, dolosamente calunniato, molestato, oppure ostacolato nel perseguimento di obiettivi a lungo termine). In questo caso il paziente valuta il mondo a lui circostante come ostile. Pensa di essere vittima delle azioni malevole delle altre persone, quindi appare sospettoso, ostile e rimugina sui contenuti dei suoi deliri, che rappresentano di fatto l'unica giustificazione alle proprie sofferenze. Questa declinazione della schizofrenia può portare il paziente a mettere in atto comportamenti aggressivi e violenze verso gli altri, interpretabili dall'esterno come una difesa preventiva alle potenziali minacce altrui.
 - Schizofrenia di tipo Disorganizzato (o tipo Ebefrenico): predominano il discorso disorganizzato, i comportamenti incoerenti (es: sorrisi nelle circostanze sbagliate), i disordini di tipo affettivo, la dissociazione del pensiero e il disinteresse per gli altri e il mondo circostante.
 - Schizofrenia Indifferenziata: l'individuo manifesta un'insidiosa e graduale riduzione delle relazioni esterne e degli interessi; si presenta con una relativa assenza di attività mentale e un ritiro, a forme più semplici di comportamento.
 - Schizofrenia Residuale: è quella considerata meno grave. Si identifica questo tipo di schizofrenia qualora manchino elementi distinti che definiscono gli altri tipi. Pazienti con diagnosi di tipo residuale in genere hanno una storia di schizofrenia, ma hanno ridotto i sintomi psicotici.

Tuttavia, questi sottotipi di schizofrenia presenti nel DSM-IV forniscono una scarsa descrizione dell'eterogeneità della malattia, hanno una bassa stabilità diagnostica, non mostrano modelli distintivi di risposta al trattamento o di corso longitudinale, e non sono ereditabili. Ad eccezione dei sottotipi paranoide e indifferenziata, gli altri sottotipi sono raramente diagnosticati. Di conseguenza, questi sottotipi di schizofrenia sono stati eliminati dal DSM-5 per lasciare posto all'introduzione di criteri dimensionali. L'uso di dimensioni psicopatologiche nel DSM-5 dovrebbe migliorare sostanzialmente la capacità di descrivere l'eterogeneità della schizofrenia in modo più valido e clinicamente utile

(Barch et al., 2013), e facilitare il trattamento basato sulla misurazione (Tandon et al., 2006; Jager et al., 2012).

Per quanto riguarda il confronto con la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD), stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, sebbene il divario tra le definizioni di schizofrenia del DSM e dell'ICD si sia ridotto passando dall'ICD-8/DSM-II all'ICD-10/DSM-IV, alcune differenze significative sono rimaste.

Mentre il DSM-IV prevedeva una durata totale di almeno 6 mesi, l'ICD-10 richiedeva una durata minima di 1 mese. L'ICD-10 non prevedeva che la condizione clinica avesse un impatto a livello sociale/occupazionale, diversamente dal DSM-IV. Sebbene sia il DSM-IV che l'ICD-10 fornissero un trattamento speciale per i sintomi di primo rango schneideriani, l'ICD-10 poneva un' enfasi maggiore su di essi rispetto al DSM-IV. Ci sono state differenze tra i sottotipi e gli specializzatori di decorso utilizzati nel DSM-IV e quelli impiegati nell'ICD-10. Uno sforzo significativo è stato fatto per migliorare la concordanza tra le definizioni di schizofrenia del DSM e dell'ICD, cosicché ci possa essere una maggiore armonizzazione (Gabriel et al., 2013; Tandon e Carpenter, 2013). A questo proposito, nell'ICD-11, entrato in vigore il 1° gennaio 2022, sono stati incorporati i cambiamenti fatti dal DSM-IV al DSM-5, compresa: la cancellazione dei diversi sottotipi di schizofrenia (Paranoide, Ebefrenica, Catatonica, Indifferenziata, Residua, Semplice, Altro, Non specificata); l'aggiunta di dimensioni con la possibilità di specificare (come nel DSM 5) la gravità dei sintomi attraverso una scala da 0 (assenza) a 4 (grave) e il loro decorso, la prognosi della malattia e la risposta al trattamento; una rivalutazione dell'importanza data ai sintomi di primo rango di Schneider (deliri bizzarri e allucinazioni), che nella decima versione avevano un valore quasi patognomonico e il trattamento della catatonica come indicatore di decorso. Sempre per quanto concerne il decorso, nel nuovo ICD-11 le categorie di “decorso continuo, decorso episodico, decorso in remissione e decorso incerto”, sono state modificate in “primo episodio, episodi multipli, decorso continuo e non specificato”. Per ciascuna di queste è poi possibile definire se si tratta di un episodio acuto, in remissione parziale o totale dei sintomi, oppure non specificato. Tuttavia, le differenze tra i due sistemi per quanto riguarda la durata minima della malattia (6 mesi nel DSM e 1 mese nell'ICD) e l'inclusione della menomazione come criterio di malattia (presente nel DSM, ma assente nell'ICD) sono destinate a rimanere.

1.6. Esordio, sviluppo e decorso

L'esordio della schizofrenia si verifica nella tarda adolescenza o nella prima età adulta. Vi è tendenzialmente una differenza a livello di genere, ovvero nei maschi si osserva un esordio della psicosi intorno ai 21 anni, mentre nelle femmine attorno ai 25. L'insorgenza in età adolescenziale e, in particolare, prima dei 18 anni è stimata intorno al 18% (Davi, 2014) ed è ad essa associata una prognosi sfavorevole (APA, 2013).

L'esordio della schizofrenia può essere subdolo e insidioso, definito anche esordio '*acuto*', associato ad una tumultuosità d'insorgenza e intensità dei sintomi. A livello clinico si evidenziano stati di eccitamento psicomotorio, talvolta con manifestazioni aggressive e violente. Si riscontra, inoltre, la presenza di una ricca produzione psicotica (allucinazioni, pseudo allucinazioni, depersonalizzazione, deliri di vario tipo, ed in concomitanza possono essere riscontrate turbe dello stato di coscienza) (es. stato crepuscolare) (Sarteschi & Maggini, 1996).

L'esordio acuto ha una prognosi migliore e può risolversi in una remissione parziale o quasi completa, in cui il decorso è favorevole per il 20% dei casi (APA, 2013).

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, l'esordio è lento e graduale. L'individuo inizialmente comincia a trascurare le attività di studio o lavoro, lamentando: cefalea, avolizione, astenia e difficoltà nel rimanere concentrati. Gli interessi virano su tematiche di tipo mistico e filosofico (Sarteschi & Maggini, 1996; APA 2013; Parnas 2012; Nelson & Raballo, 2015). Il comportamento diviene sempre più bizzarro, il modo di vestirsi stravagante o trasandato, l'alimentazione avviene secondo modalità inusuali, il ritmo sonno-veglia è spesso invertito e ampliato (cfr. APA, 2013, p.117). L'individuo trascorre sempre più tempo nella propria camera e l'igiene e la cura personale diventano fortemente deficitarie. Inizia poi la fase del ritiro di tipo autistico: l'individuo si chiude sempre di più in sé stesso, abbandona le amicizie ed evita qualsiasi tipo di rapporto interpersonale, manifestando nei confronti dei propri familiari comportamenti ostili, oppositivi e aggressivi e anche l'affettività si affievolisce e diviene incongrua (Hansell et al, 2007).

La diagnosi di questo disturbo assume un significato piuttosto drammatico, non solo per il paziente schizofrenico, ma anche per i rispettivi familiari. Infatti, la maggioranza degli individui affetti necessita di un sostegno quotidiano, molti di essi rimangono in una condizione di cronicità, in cui si alternano fasi con intensa sintomatologia psicotica a fasi di remissione; altri presentano una patologia di tipo progressivo (APA 2013; Hansell et

al., 2007). In genere, la sintomatologia psicotica tende a diminuire con l'avanzare dell'età (con la riduzione fisiologica dell'attività dopaminergica) lasciando il posto ad una sintomatologia negativa e persistente. Inoltre, la prevalenza dei sintomi negativi è associata ad una prognosi peggiore (APA, 2013).

CAPITOLO 2: EZIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA

Che cosa può spiegare un pensiero disorganizzato, i deliri, le allucinazioni, una mancanza di espressività emozionale, delle difficoltà a focalizzare l'attenzione piuttosto che delle alterazioni comportamentali?

Dal momento che, come è stato precedentemente detto, la schizofrenia è una malattia che si manifesta in maniera estremamente eterogenea, allo stesso modo si può delineare quella che è la sua eziologia, ovvero anch'essa intensamente variegata e non del tutto chiara.

2.1 Fattori Genetici

Una notevole mole di ricerche, tra cui quella condotta da Hansell & Damour nel 2007, suffraga la tesi secondo cui la schizofrenia ha una componente genetica. In particolare, ciò che viene trasmesso geneticamente non è la patologia stessa, ma una vulnerabilità alla patologia. Tuttavia, tale vulnerabilità può variare tra i singoli individui, motivo per il quale nessun gene è ad oggi stato identificato come patognomonico del disturbo schizofrenico.

I principali metodi d'indagine genetica per quantificare tale contributo alla patologia e l'ereditabilità di questo disturbo si sono svolti mediante: 1. Studi sulla famiglia; 2. Studi sui gemelli; 3. Studi su adottati.

Per quanto riguarda gli studi familiari, uno studio condotto da Gottesman e colleghi (2010) ha preso in esame oltre due milioni di danesi, traendo i dati dal registro del Sistema Sanitario Nazionale Danese. I ricercatori hanno esaminato l'incidenza cumulativa della schizofrenia e del disturbo bipolare tra persone che avevano uno, due o nessun genitore biologico incluso in un trattamento per schizofrenia o disturbo bipolare. Inoltre, è stata esaminata anche l'incidenza di questi disturbi tra i figli che avevano un genitore ricoverato per schizofrenia e un genitore ricoverato per disturbo bipolare. Dai risultati (Tabella 1) emerge che la più alta incidenza di schizofrenia era presente tra i figli con due genitori ricoverati di schizofrenia. L'incidenza di schizofrenia era più alta anche tra gli individui con un genitore trattato per schizofrenia e un genitore trattato per disturbo bipolare, rispetto alle persone che avevano solo un genitore ricoverato per schizofrenia.

Psicopatologia dei genitori	Incidenza della schizofrenia
Entrambi i genitori con schizofrenia	27.3%
Un genitore con schizofrenia	7.0%
Entrambi i genitori senza schizofrenia	0.86%
Un genitore senza schizofrenia e un genitore con disturbo bipolare	15.6%

Tabella 1: Sintesi dello studio di Gottesman et al., 2010.

Dalla ricerca condotta da Hansell e Damour nel 2007, così come in molte altre, emerge che i parenti di persone con schizofrenia sono maggiormente a rischio di sviluppare il disturbo, e che il rischio aumenta via via che il rapporto genetico fra probando e parente diventa più stretto.

Gli studi sui gemelli hanno lo scopo di comprendere quanto ci sia di genetico e quanto, invece, di ambientale nell'insorgenza della schizofrenia. Questo perché i gemelli omozigoti presentano delle sequenze di DNA 100% identiche rispetto ai dizigoti (che ne condividono solo il 50%). Viene preso in considerazione questo fattore poiché, come riportato da Owen (2011), il rischio genetico della schizofrenia sembra essere legato ad una variazione del numero di copie genomiche, dovute ad eliminazioni e duplicazioni di segmenti di DNA (alterazione degli alleli). Presupponendo che i gemelli condividano lo stesso ambiente familiare, i tassi di concordanza dovrebbero dunque essere maggiori per i gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti. In questo senso si potrebbe spiegare lo sconvolgimento della regolazione dell'espressione genetica.

Riprendendo Gottesman, in uno studio del 1991, i risultati hanno delineato una percentuale di concordanza del 48% per i monozigoti e del 17% nei dizigoti.

Tuttavia, benché le percentuali siano differenti, il rischio per i gemelli monozigoti è di molto inferiore al 100%. Questi dati confermano dunque che, perché si manifesti la schizofrenia, è necessario che si producano circostanze ambientali in grado di rendere fenotipicamente visibile quello che altrimenti rimarrebbe solo un inespresso genotipo.

Gli studi condotti su figli di madri biologiche con schizofrenia, ma allevati sin dalla prima infanzia da genitori adottivi senza schizofrenia, hanno evidenziato che la presenza della patologia schizofrenica fra i parenti biologici dei soggetti schizofrenici adottati era un forte elemento predittivo di sviluppo della patologia nei figli adottati, rispetto alla

presenza della malattia nei genitori adottivi (Kety, Rosenthal e Wender, 1988). Dunque, l'essere allevato da un genitore schizofrenico non accresce in maniera significativa il rischio di malattia nei figli adottati.

La presenza di un "gene per la schizofrenia" aumenta la probabilità di sviluppare un disturbo se esposti a fattori di rischio. Tuttavia, l'assenza del gene non garantisce che il disturbo non si sviluppi.

Possiamo riassumere in poche righe quelli che sono stati i risultati degli studi negli ultimi anni circa i diversi geni probabilmente associati alla schizofrenia (Rybakowski, 2011):

- Il gene Disbindina, posto sul cromosoma 6p, influenza la neurotrasmissione del glutammato;
- Il gene G72, posto sul cromosoma 13, chiamato 'Attivatore dell'amminoacido ossidasi D' (DAOA);
- Il gene *Disrupted in Schizophrenia 1* (DISC1), posto sul cromosoma 1q42, svolge un ruolo importante nello sviluppo, nella mutazione del cervello e nella differenziazione e proliferazione dei neuroni;
- Il gene COMT, il quale codifica per un enzima che degrada le catecolamine. È stato ipotizzato che questo gene abbia la funzione di compensare la dopamina nella corteccia prefrontale e che, un polimorfismo di tipo singolo nucleotide sul gene COMT provochi una riduzione dell'attività enzimatica nel cervello e dei linfociti. Questa diminuzione si traduce successivamente in un più alto livello di dopamina nella corteccia prefrontale. Questo fatto suffraga l'ipotesi dopaminergica legata alla schizofrenia (che verrà affrontata nei prossimi capitoli);
- Il gene NGR1 (Neuregulina) e il suo recettore ERB4 svolgono un ruolo molto importante durante lo sviluppo cerebrale, ma non solo: nel periodo post-natale, è stato visto che NRG1 è coinvolto nella plasticità nella sinapsi glutammatergica e nel differenziamento degli oligodendrociti.

Così come altri geni, tra cui ricordiamo: RGS4, PPP3C, ZDHHC8, AKT1.

Tuttavia, uno dei più grandi studi in questo campo condotto nel 2008 da Sanders e colleghi, con circa 1900 partecipanti con SZ o SAD (*Seasonal Affective Disease*) e 2000 soggetti di controllo, ha riscontrato che nessuno dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei 14 geni che più frequentemente sono stati correlati a questo disturbo (COMT, AKT1, DAOA, HTR2A, ARVCF, CHRNA7, HTR2A, RGS4, DIC1, STX7, DTNBP1,

PPP3CC, TAAR6, DRD2) è risultato significativamente associato alla schizofrenia e/o può essere considerato patognomonico di essa.

Numerosi studi GWAS (*genome-wide association studies*) sono stati svolti per cercare di chiarire quale potesse essere il correlato genetico nella schizofrenia. Citiamo a questo proposito un lavoro condotto nel 2014 (pubblicato sulla rivista *Nature*) che ha coinvolto 37 mila pazienti con schizofrenia e 133 mila individui sani. I risultati hanno mostrato un'associazione dei polimorfismi di 108 geni con la schizofrenia, i quali però potrebbero contribuire solo a meno dell'1% sull'insorgenza della malattia (Psychiatric Genetics Consortium, 2014). Inoltre, mediante gli studi GWAS, sono state individuate delle alterazioni cromosomiche microscopiche, in grado di causare variazioni nel numero di copie di frammenti del genoma (*Copy Number Variation, CNV*) nel periodo fetale e/o durante le prime fasi di vita, e di aumentare il rischio di sviluppare schizofrenia. Queste alterazioni sono state trovate nelle seguenti regioni cromosomiche: 1q21, 15q11 e 22q11. In particolare, una compromissione a livello di quest'ultima regione (dove si trova anche il gene COMT (catecol-O-metiltransferasi) citato precedentemente), aumenta il rischio di vulnerabilità alla schizofrenia di ben 25 volte (Rybakowski, 2021).

2.2 Fattori ambientali

Esistono buone prove che anche le complicanze ostetriche possano causare schizofrenia. Se un paziente schizofrenico non ha parenti con lo stesso disturbo, è più probabile che presenti una storia di complicanze perinatali o al momento della nascita. Tra queste troviamo (Insel, 2010):

- Asfissia
- Taglio cesareo d'urgenza
- Malnutrizione materna e/o fetale
- Parto pretermine
- Danno perinatale
- Basso peso alla nascita e/o malformazioni congenite
- Infezioni contratte nel secondo trimestre della gestazione (periodo della gravidanza considerato più critico per il rischio di sviluppare schizofrenia)

I reperti epidemiologici indicano che l'incidenza della schizofrenia è correlata anche ad altri fattori ambientali, tra cui: stagione di nascita, epidemie virali, densità della popolazione, età paterna e stress materno.

Per quanto riguarda l'interessante ipotesi che vede una plausibile causa dello sviluppo del disturbo in relazione alla stagione di nascita, più di 40 ricerche hanno consistentemente dimostrato che una proporzione significativamente maggiore di schizofrenici sono nati nella tarda stagione invernale o in quella primaverile, rispetto a coloro la cui data di nascita si colloca in altre stagioni; l'eccesso è pari a circa il 10% (Carlson, 2003). Le spiegazioni per tale eccesso sono molteplici. Tra queste si ritiene che, nelle stagioni sopra citate, ci sia una maggiore probabilità di contrarre patologie virali durante lo sviluppo fetale. L'influenza è un esempio ampiamente studiato: la progenie di madri che hanno sviluppato l'influenza durante la prima metà della gestazione aveva il triplo del rischio di sviluppare successivamente la schizofrenia, percentuale destinata a salire di sette volte quando essa è stata contratta durante il primo trimestre (Brown et al., 2004). Studi di coorte di nascita hanno trovato associazioni tra schizofrenia e infezione materna con *Toxoplasma Gondii* (T. Gondii) e Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) durante la gravidanza (Buka et al., 2001; Brown et al., 2005; Mortensen et al., 2007; Buka et al., 2008). Altre associazioni sono state documentate con rosolia, parotite, infezioni respiratorie, morbillo e poliomielite (Brown e Patterson, 2011).

La questione importante è il meccanismo attraverso il quale le malattie materne sono associate alla successiva insorgenza della schizofrenia. È meno probabile che sia il risultato del patogeno specifico stesso, poiché spesso gli antigeni stessi non sono in grado di influenzare il feto durante la gravidanza, ma piuttosto possono essere il risultato della risposta immunitaria materna (Bilbo e Schwarz, 2009). Ad esempio, sono stati osservati livelli elevati di citochine infiammatorie nelle madri la cui prole sviluppa successivamente la schizofrenia (Brown e Patterson, 2011), e uno studio relativamente recente ha scoperto che alti livelli di anticorpi contro antigeni alimentari aumentavano il rischio di psicosi nella prole (Karlsson et al., 2012).

Ancora, un aumento del rischio di sviluppare schizofrenia è stato associato ad un'età paterna più elevata, probabilmente a causa dell'aumento delle *mutazioni de novo* (cioè non ereditate dal corredo genetico dei genitori, ma legate ad un evento 'nuovo') genetiche nelle cellule germinali maschili legate all'età (Rybakowski, 2021).

L'ultimo effetto prenatale è indipendente da quelli descritti finora, sebbene coinvolga ugualmente in qualche modo le infezioni virali. È stata riportata un'incidenza più elevata di schizofrenia nei bambini nati da donne che avevano saputo della morte in combattimento dei loro mariti. Lo stress di questa notizia può aver influenzato direttamente lo sviluppo fetale, o in alternativa aver compromesso il sistema immunitario materno (Carlson, 2003).

Si procede ora con l'analisi delle controversie riguardo il legame causa-effetto tra status socioeconomico e schizofrenia. Da molti anni sappiamo che la malattia in questione si riscontra maggiormente nelle aree urbane dove vivono persone appartenenti a classi socioeconomiche 'inferiori'. Tuttavia, è difficile interpretare questa correlazione in termini di causalità. Sono i fattori di stress associati allo status socioeconomico (come la povertà, un basso livello di istruzione, lo stigma da parte della società o la mancanza di opportunità) a contribuire allo sviluppo della schizofrenia (*ipotesi sociogenetica*)? Oppure accade che individui con schizofrenia non possono permettersi (a causa di crescenti problemi cognitivi e motivazionali che compromettono la capacità di guadagno) di vivere in zone che non siano le aree urbane più povere (*ipotesi della selezione sociale*)? Un metodo che è stato utilizzato per risolvere il conflitto tra queste due teorie è studiare la mobilità sociale delle persone schizofreniche.

È stato condotto uno studio in Israele (Dohrenwend et al., 1992), in cui sono stati esaminati i tassi di schizofrenia in ebrei israeliani di origini europee e in ebrei provenienti dal Nord Africa e dal Medio Oriente, immigrati più recentemente in Israele. Seguendo l'ipotesi sociogenetica, quest'ultimo gruppo, vittima di maggiori discriminazioni e pregiudizi razziali, avrebbe dovuto esperire livelli più elevati di stress, indipendentemente dallo status socioeconomico, e presentare tassi più alti di schizofrenia in tutte le classi sociali. Tuttavia, ciò non è emerso, ed è stata suffragata l'ipotesi della selezione sociale. Più di recente è stata suggerita una terza ipotesi esplicativa, definita del '*neurosviluppo*', per spiegare l'elevato tasso di incidenza della schizofrenia riscontrata tra gli immigrati in Inghilterra: le persone appartenenti alle classi sociali più basse potrebbero andare incontro a maggiori rischi nelle fasi cruciali dello sviluppo delle strutture nervose, rischi ascrivibili ad una maggiore frequenza di complicazioni ostetriche, di infezioni perinatali e di altri fattori. L'ipotesi del neurosviluppo può, pertanto, essere considerata una variante del modello della causalità sociale.

2.3 Ipotesi del neurosviluppo

Tenendo in considerazione le influenze che fattori genetici ed ambientali possono avere sull'insorgenza del disturbo schizofrenico, i modelli del neurosviluppo propongono che le alterazioni cerebrali riscontrate nei pazienti schizofrenici possano essere causate da un'interazione tra geni ed ambiente. In questo senso, viene inteso un rischio non circoscritto alla genetica o all'ambiente esterno, ma frutto dell'interazione tra questi.

Quest'ipotesi venne formulata per la prima volta da Weinberg (1987). Egli pone l'accento sul processo di mielinizzazione e sulle alterazioni delle connessioni tra il sistema limbico periventricolare, i nuclei diencefalici e la corteccia prefrontale dorsolaterale, rilevate nei soggetti schizofrenici. Weinberg considera la schizofrenia come un disturbo del neurosviluppo, e ritiene che un danno ippocampale, avvenuto precocemente nella vita di un individuo, possa provocare un *deficit* funzionale prefrontale che si manifesterà successivamente nel periodo della tarda adolescenza – inizio età adulta.

Tipicamente si tende a considerare la schizofrenia come una malattia degli adulti, ma ciò che sta emergendo negli ultimi decenni è, in realtà, una visione della schizofrenia come un disturbo dinamico. Spesso questa malattia viene infatti diagnosticata anche nei bambini: ecco perché è necessario ricordare che lo sviluppo neuronale è ancora ampiamente attivo durante l'infanzia e l'adolescenza, con cambiamenti nella materia bianca e grigia non completamente sviluppati fino all'età adulta.

Altri eventi che sono stati collegati allo sviluppo futuro della schizofrenia includono l'uso di cannabis e un grave trauma cranico, indicando che alterazioni neurochimiche possono predisporre gli individui alla malattia mentale (van Os et al., 2010; Molloy et al., 2011; Brown, 2011).

Sotto ogni aspetto, vi sono prove significative che gli eventi stressanti durante l'infanzia sono associati allo sviluppo successivo di problemi di salute mentale, inclusa la psicosi, e prove complementari che lo stress può alterare lo sviluppo corticale (Bale et al., 2010; Sideli et al., 2012; Morgan et al., 2013).

A tal proposito, ricordiamo il “*2-hit*” *model*, elaborato da Keshavan (1999), che delinea come un *hit* durante le fasi prenatali o precoci della vita può far sì che il sistema nervoso si sviluppi: 1) in modo anomalo, e in questo caso il funzionamento sarà notevolmente compromesso anche prima che agli individui venga diagnosticato un disturbo dello spettro schizofrenico, oppure 2) normalmente, ma in modo tale che un secondo evento

più tardi nella vita (come la pubertà o un attacco immunitario in età avanzata o un significativo fattore di stress della vita) interrompa i processi neurologici (Figura 2).

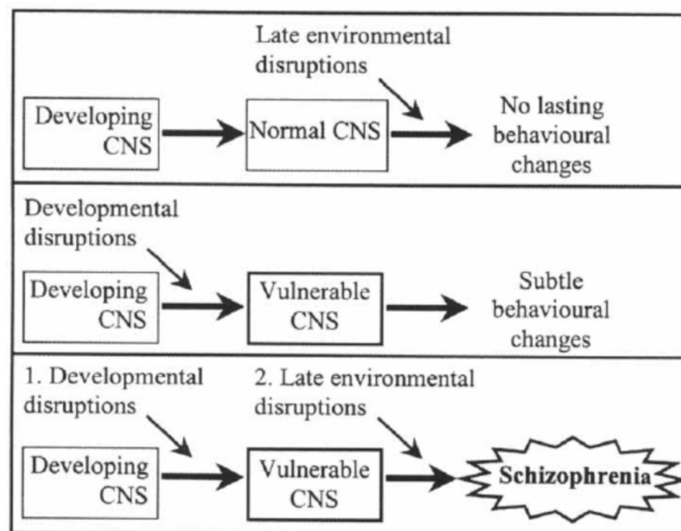


Figura 2: Il “2 hit” model della schizofrenia prevede che le prime interruzioni dello sviluppo genetico e/o ambientale del SNC in via di sviluppo (il "primo hit") aumentino la vulnerabilità dell'individuo a successive e tardive perturbazioni ambientali (ovvero il "secondo hit"), che porta allo sviluppo della schizofrenia (riquadro in basso). Né le interruzioni precoci (riquadro centrale) né le interruzioni tardive (riquadro superiore) da sole sono in grado di causare la malattia (Fonte: Maynard et al., 2001).

Ciò può verificarsi attraverso l'interruzione della segnalazione dei neurotrasmettitori, in particolare l'ipofunzione dell'attività del glutammato (Figura 3), tramite processi come potatura eccessiva, attività microgliale o una risposta immunitaria anormale, ciascuno dei quali potenzialmente incide sui componenti della via di segnalazione (ad es. dendriti, sinapsi, recettori o membrane). Tali effetti possono essere facilitati o inibiti da una varietà di fattori di vulnerabilità, tra cui la predisposizione genetica, la composizione dei fosfolipidi di membrana e la regolazione ormonale (Maynard et al., 2001).

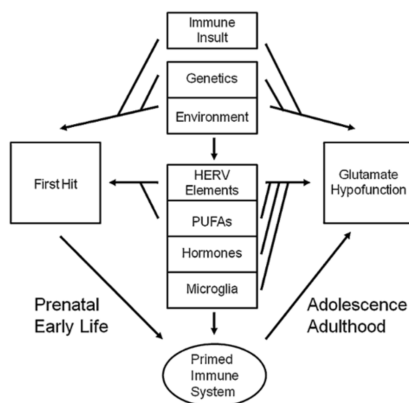


Figura 3: l'ipofunzione del glutammato alla base della schizofrenia, che abbiamo visto essere un'ipotesi di questo modello, può verificarsi come esito di una serie di eventi. Un evento infiammatorio nelle prime

fasi dello sviluppo può essere considerato il “primo *hit*”. Ciò può verificarsi a causa di fattori di stress ambientale, spesso sotto forma di un evento immunitario, ed è modulato dal corredo genetico. Questo stadio può essere influenzato anche da elementi retrovirali, acidi grassi e composizione della membrana. Dopo il primo *hit* lo sviluppo può procedere in modo anomalo, cosicché lo sviluppo neurale e la segnalazione del glutammato siano alterati in modo permanente o normale: questo comporta una maggiore attività microgliale. Può essere influenzato dalla genetica, dalla composizione degli acidi grassi/membrana e dai fattori di stress ambientale. Dopo l'adolescenza, l'ipofunzione del glutammato può quindi derivare direttamente da uno sviluppo alterato, o da “un secondo *hit*” del sistema immunitario innescato. Questa fase può essere influenzata tuttavia anche da altri “*hit*” immunitari, fattori di stress ambientale o genetici (*Fonte: Feingenson et al., 2014*).

Un'ulteriore ipotesi interessante che ha preso in considerazione l'interazione tra la vulnerabilità individuale e i fattori ambientali è esemplificata dal modello eziopatogenetico di vulnerabilità-stress. Secondo questa teoria, in alcune persone, l'effetto combinato di vulnerabilità genetica e di fattori stressanti supera la soglia di adattamento bio-psico-sociale e innesca la comparsa dei sintomi di un certo disturbo mentale (Zubin et al., 1992). Hans Selye, considerato il fondatore delle ricerche sullo stress, pose le basi per quella che verrà definita, intorno al 1960, ‘*Sindrome Generale di Adattamento (SGA)*’. Lo stress, ancora ad oggi nell'Enciclopedia Treccani, viene definito come una ‘ [...] *risposta generale aspecifica a fronte di qualsiasi richiesta proveniente dall'esterno*’. Pertanto, stimoli differenti sono in grado di elicitare una risposta stereotipata determinata dall'intensità dello stimolo, e non dalla natura dello stimolo stesso.

Successivamente Joseph Zubin e Bonnie Spring, nel 1977, affermarono che per ogni individuo esiste una soglia di tolleranza agli *stressor*, al di sopra della quale può avvenire lo sviluppo di un disturbo psichiatrico. In questo senso, eventi stressogeni di bassa intensità possono far insorgere malattie psichiche in persone con una bassa soglia di tolleranza, mentre eventi stressogeni di alta intensità (dalla durata più lunga) serviranno per quelle persone più resilienti.

Il concetto di vulnerabilità si riferisce invece a diversi aspetti, tra cui il funzionamento di un individuo, la struttura della sua personalità e la predisposizione all'insorgenza di una malattia; e può essere determinata da diversi fattori (come abbiamo visto nei capitoli precedenti), tra cui fattori genetici, biologici, psicologici e psicosociali.

2.4 Ruolo dei neurotrasmettitori

2.4.1 Ipotesi dopaminergica

L'ipotesi dopaminergica della schizofrenia è stata formulata negli anni 60 e, ancora ad oggi, rappresenta la prospettiva centrale per la comprensione della patofisiologia del disturbo.

Prima di entrare nel vivo di questa teoria, ricordiamo brevemente le quattro vie dopaminergiche cerebrali (Figura 4): la *via dopaminergica mesolimbica* proietta i terminali assonici dai corpi cellulari dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale del tronco cerebrale nelle aree limbiche dell'encefalo, come il nucleo accumbens. Questa via svolge un ruolo nei comportamenti emotivi, in particolare nelle allucinazioni uditive, ma anche nei deliri e nei disturbi del pensiero; la *via dopaminergica mesocorticale* è correlata alla via mesolimbica, tuttavia, essa si proietta verso le aree della corteccia cerebrale; la *via dopaminergica nigrostriatale* è compresa nel sistema extrapiramidale e controlla l'attività motoria. Disturbi del movimento possono essere prodotti dai farmaci che bloccano i recettori D2 della DA di questa via, ed un blocco cronico può portare alla *discinesia tardiva*; la *via dopaminergica tubero-infundibolare* comprende neuroni che dall'ipotalamo proiettano verso l'ipofisi anteriore. Normalmente questi neuroni sono attivi ed inibiscono il rilascio di prolattina, ma nel *post-partum* la loro attività è ridotta, e i livelli di prolattina aumentano in modo da permettere la lattazione. Il trattamento con diversi farmaci antipsicotici che bloccano i recettori D2 della DA può determinare iperprolattinemia e, di conseguenza, galattorrea, amenorrea e disfunzioni sessuali.

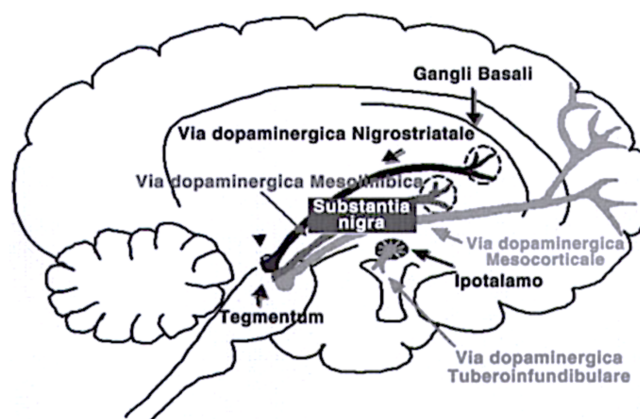


Figura 4: Le quattro vie dopaminergiche cerebrali. Le vie mesocorticale e mesolimbica passano attraverso l'area tegmentale ventrale, e sono coinvolte nell'origine dei sintomi psicotici positivi; la via nigrostriatale è implicata nel controllo volontario del movimento, origina dalla substantia nigra e proietta allo striato dorsale (Fonte: Rossi et al., 2004).

In particolare, si riteneva che la schizofrenia fosse associata a un eccesso di attività del neurotrasmettitore dopamina, che questa iperattività fosse causa dei sintomi, e che la terapia derivasse da un blocco dopaminergico prodotto dagli antipsicotici tradizionali o neurolettici (Stahl, 2018).

L'ipotesi di iperattività dopaminergica si fonda principalmente sulla base di due osservazioni.

La prima riguarda la conoscenza ormai consolidata che i farmaci efficaci nel trattare la schizofrenia riducono l'attività dei sistemi dopaminergici (Seeman et al., 1976). I ricercatori hanno osservato che i farmaci antipsicotici, oltre ad alleviare alcuni sintomi della schizofrenia, producono effetti collaterali che assomigliano ai sintomi del morbo di Parkinson. È noto che una delle cause di questa malattia risiede nei bassi livelli di dopamina in una particolare area cerebrale. A causa delle loro analogie strutturali con la molecola della dopamina, le molecole dei farmaci antipsicotici (come, per esempio, la clorpromazina) si sostituiscono a quest'ultima, bloccando così un particolare tipo di recettori postsinaptici nelle vie dopaminergiche, detti recettori D2. Partendo da queste conoscenze sull'azione dei farmaci che contribuiscono ad alleviare alcuni sintomi della schizofrenia, è stato naturale ipotizzare che la schizofrenia fosse il risultato di un eccesso di attività nelle vie nervose dopaminergiche.

La seconda osservazione si riferisce all'effetto delle amfetamine (la cui azione intensifica l'attività della dopamina) sulle persone sane. Queste sostanze sono infatti in grado di produrre uno stato molto simile alla schizofrenia in individui che non hanno questo disturbo e, in egual modo, possono esacerbare i sintomi negli individui con diagnosi di schizofrenia (Lieberman et al., 1987; Angrist, Lee e Gershon, 1974).

Tuttavia, quest'ipotesi nel corso degli anni si è rilevata essere forse troppo semplicistica, dal momento che non mette in luce, ad esempio, quelli che sono i meccanismi sottostanti ai sintomi negativi o cognitivi. Infatti, un eccessivo numero di recettori della dopamina sembra essere correlato soprattutto con i sintomi positivi e con quelli disorganizzati; tali sintomi sono alleviati dai farmaci antipsicotici tramite il blocco dei recettori dopaminergici della via mesolimbica, cosicché il livello di attività della dopamina si abbassa (Figura 5).

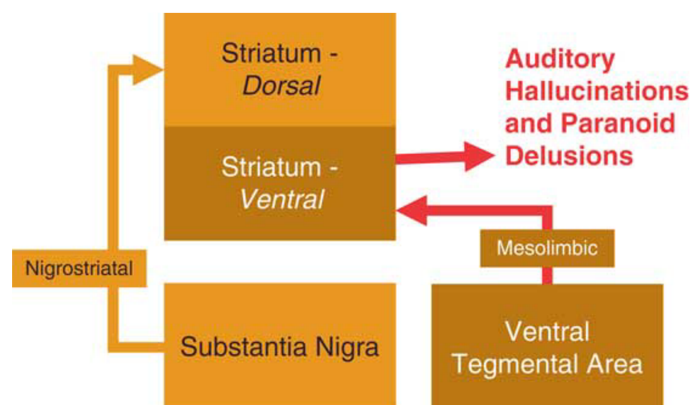


Figura 5: Ipotesi della dopamina. Il percorso mesolimbico è iperattivato e proietta dall'area tegmentale ventrale allo striato-ventrale; si ritiene invece che lo striato-dorsale non sia influenzato da questa iperattività, ma innervato dalla substantia nigra, attraverso la via nigrostriatale (Fonte: Stahl, 2018).

Tale risultato non si ottiene però per quanto riguarda invece i sintomi negativi.

Così, verso la fine degli anni '70, con la riformulazione della dicotomia sintomi positivi vs. sintomi negativi, si è cercato di ridefinire ulteriormente l'ipotesi dopaminergica, proponendo la contemporanea condizione di incremento e diminuzione dei livelli di dopamina negli individui affetti. Questa rivisitazione dell'ipotesi propone la coesistenza di uno stato iperdopaminergico a livello sottocorticale (via dopaminergica mesolimbica) e di una ipodopaminergia a livello corticale (tratto mesocorticale). In particolare, secondo questa nuova teoria (Figura 6) i sintomi positivi riflettevano una condizione di iperattività dopaminergica a livello delle strutture sottocorticali (eccessiva trasmissione di dopamina a livello striatale – iperstimolazione del recettore D1) e i sintomi negativi e cognitivi una condizione di stato ipodopaminergico in regioni corticali associative, come la *corteccia prefrontale* (CPF) ed entorinale (riduzione della trasmissione di dopamina a livello frontale – ipostimolazione del recettore D1) (Andreasen et al., 1992).

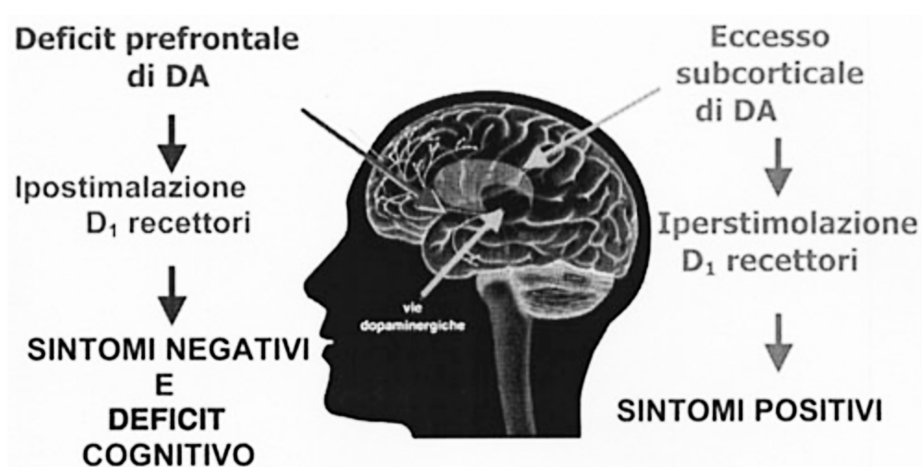


Figura 6: Teoria dopaminergica della schizofrenia. (Fonte: Rossi et al., 2004).

I neuroni dopaminergici della corteccia prefrontale potrebbero essere ipoattivi, e pertanto non in grado di esercitare un controllo inibitorio sui neuroni dopaminergici delle aree cerebrali sottocorticali, come l'amigdala, con il risultato di una iperattività dopaminergica nel circuito. Poiché la corteccia prefrontale è considerata particolarmente rilevante per i sintomi negativi della schizofrenia, l'ipoattività dei neuroni dopaminergici in questa parte del cervello potrebbe contribuire ai sintomi negativi della schizofrenia. Inoltre, poiché gli antipsicotici non hanno effetti importanti sui neuroni dopaminergici della corteccia prefrontale (rispetto alle strutture limbiche e striatali), ci aspetteremmo che fossero relativamente inefficaci come trattamento per i sintomi negativi, e infatti lo sono (Cohen et al., 1993). Al contrario la clozapina, antipsicotico "atipico", dimostrerebbe una notevole efficacia sui sintomi positivi e negativi, inducendo un significativo aumento nel rilascio di dopamina nella CPF (Moghaddam et al., 1990).

Nonostante queste evidenze, non si può affermare che la teoria dopaminergica rappresenti una conclusione esaustiva circa le cause dell'insorgenza del disturbo schizofrenico. A tal proposito, infatti, sappiamo che occorrono diverse settimane perché gli antipsicotici comincino ad attenuare i sintomi positivi del disturbo, benché essi blocchino rapidamente i recettori della dopamina.

I ricercatori hanno allora allargato il loro campo di indagine, provando a considerare anche altri neurotrasmettitori che potrebbero svolgere un ruolo critico che giustifichi, almeno in parte, l'eterogeneità che caratterizza la schizofrenia.

2.4.2 Ipotesi serotoninergica

Le evidenze a proposito del fatto che la serotonina (5-idrossitriptamina o 5-HT) sia coinvolta nel meccanismo di insorgenza della schizofrenia non sono molte. Alcune conclusioni che possiamo trarre scaturiscono da studi circa gli effetti farmacologici degli antipsicotici atipici. Un aumento dei livelli di 5-HT, causato dall'azione degli allucinogeni, come per esempio la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) e la psicolocibina, può essere associato con i sintomi positivi osservati nei pazienti schizofrenici (Glennon et al., 1998). Gli allucinogeni agiscono come agonisti del recettore 5-HT_{2A}, provocando allucinazioni visive e deliri (Stahl, 2018).

Tuttavia, le conclusioni indicano che in realtà questo neurotrasmettitore non giochi un ruolo chiave nella schizofrenia, dunque che non rappresenti il sistema disfunzionale

primario, ma che piuttosto agisca primariamente come un modulatore di altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella patofisiologia della schizofrenia. Per quanto riguarda il sistema dopaminergico, i neuroni serotoninergici dei nuclei del rafe mediano e dorsale innervano i neuroni dopaminergici della substantia nigra e dell'area tegmentale ventrale, ed interagiscono con i terminali sinaptici di neuroni dopaminergici dello striato e del nucleo accumbens (regione limbica), e della corteccia prefrontale mediale. L'attività serotoninergica di questi neuroni agisce diminuendo la trasmissione dopaminergica e quindi, modulando l'attività in queste vie (Mattay et al., 2002).

Si ritiene che l'attività antagonista sui recettori serotoninergici giustifichi la bassa incidenza dei sintomi extrapiramidali (SEP) e l'aumentato controllo dei sintomi negativi da parte degli antipsicotici atipici. La risultante diminuita attività nelle vie serotoninergiche nigrostriatale e mesolimbica aumenta la trasmissione dopaminergica, opponendosi all'attività antagonista D2 di questi agenti (Figura 7; Stahl, 2018). Per quanto concerne invece il glutammato, il rilascio di quest'ultimo potrebbe essere modulato dai recettori 5-HT1A e 5-HT2A che sono stati trovati sulle afferenze e sui corpi cellulari delle cellule piramidali corticali (Nocjar et al., 1997)

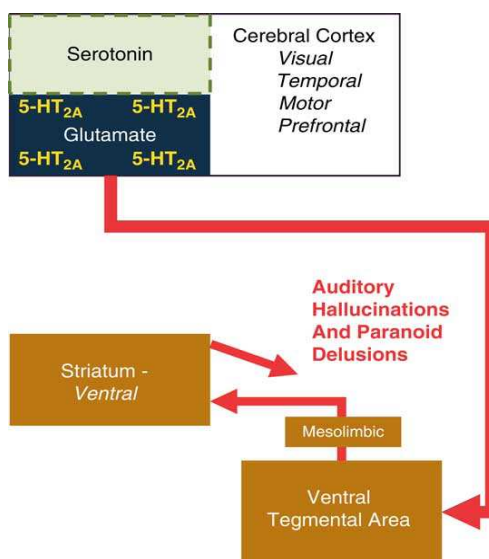


Figura 7: Ipotesi della serotonina. Si ritiene che vi sia un eccesso di serotonina e che questo causi un aumento del glutammato nell'area tegmentale ventrale, la quale a sua volta attiva la via mesolimbica determinando un eccesso di dopamina nello striato ventrale (Fonte: Stahl, 2018).

2.4.3 Ipotesi glutamatergica

Il ruolo del glutammato nell'insorgenza della schizofrenia deriva dall'osservazione degli effetti comportamentali della fenciclidina (PCP) e della ketamina, antagonisti del

recettore glutamatergico NMDA. L'intossicazione da PCP o ketamina può infatti provocare molti dei sintomi (sia positivi che negativi) della schizofrenia in individui sani, mentre nei pazienti con schizofrenia cronica producono un peggioramento dei sintomi. Tuttavia, nessuno dei due antagonisti influenza la trasmissione dopaminergica (il che rappresenta una prova a favore del fatto che il sistema dopaminergico non possa essere l'unico coinvolto in questo disturbo). Essi, infatti, agiscono sulle sinapsi che utilizzano il glutammato come neurotrasmettitore, in particolare tendono ad inibire i recettori del glutammato, precisamente i recettori NMDA del cervello (Blakman et al., 2013).

Gli studi post-mortem hanno evidenziato alterazioni dei livelli del recettore glutammato in diverse regioni cerebrali, inclusa la corteccia prefrontale, nei pazienti con schizofrenia. Gli agenti antipsicotici possono anche avere effetti sui livelli di glutammato, sia attraverso interazioni indirette tra i neuroni dopaminergici e/o serotoninergici e i neuroni glutamatergici, sia alterando allostericamente l'attività dei recettori NMDA (Figura 8; Stahl, 2018).

Ulteriori evidenze suggeriscono che sia i deficit cognitivi della schizofrenia legati all'attività della corteccia prefrontale sia i sintomi di disorganizzazione potrebbero essere connessi a deficit che coinvolgono l'NMDA (MacDonald e Chafee, 2006).

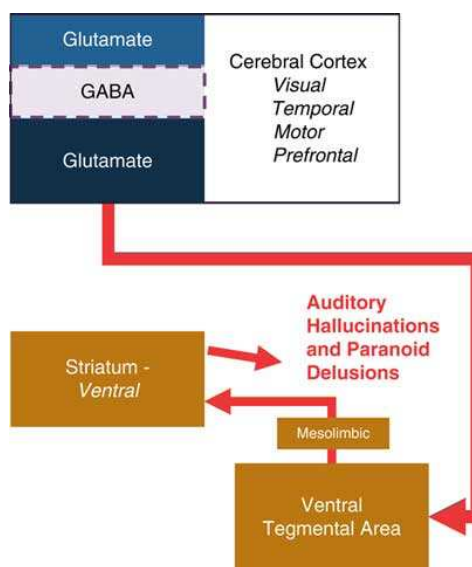


Figura 8: Ipotesi del glutammato. Si ritiene che l'ipofunzione di recettori NMDA sugli interneuroni GABA nella corteccia cerebrale possa portare ad un'iperattivazione del segnale di glutammato nell'area tegmentale ventrale e che, da questa iperattivazione, scaturisca un eccesso di dopamina nello striato ventrale attraverso la via mesolimbica (Fonte: Stahl, 2018).

2.5 Anomalie cerebrali nella schizofrenia

Poiché la schizofrenia incide notevolmente su svariati ambiti (pensiero, emozioni e comportamento), è improbabile che la vasta gamma dei sintomi di questo disturbo sia riconducibile a un unico tipo di anomalia cerebrale.

Wright e collaboratori (2000) analizzando 58 studi, per un totale di 1588 pazienti schizofrenici, hanno rilevato che il loro volume cerebrale medio era ridotto del 2% rispetto alla media del volume cerebrale dei soggetti di controllo. Più nello specifico, per studiare la morfologia cerebrale tradizionalmente ci si serviva di studi post-mortem; ora tra gli strumenti utilizzati si trovano tecniche di visualizzazione del cervello in vivo, come la risonanza magnetica strutturale, la tecnica di morfometria *voxel-based* (VBM) che consente di studiare i cambiamenti volumetrici di sostanza grigia, e la tecnica DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) per lo studio dei fasci di sostanza bianca.

In merito alle anomalie morfometriche e morfologiche del cervello degli schizofrenici, la letteratura è relativamente ampia, seppur ancora in forte sviluppo.

È risultato cruciale, da una parte, dimostrare che le anomalie funzionali associate alla schizofrenia rappresentano un fenomeno ereditabile e, dall'altra, studiare la struttura cerebrale negli individui ad alto rischio prima dell'esordio conclamato della malattia.

A quest'ultimo proposito, l'*Edinburgh High Risk Study* è stato il primo studio longitudinale ad esaminare i cambiamenti nella struttura cerebrale in soggetti ad alto rischio di sviluppare la schizofrenia (in quanto parenti di primo o secondo grado di due o più probandi affetti) prima dell'esordio conclamato della malattia (Johnstone et al., 2000).

Due lavori sperimentali (Job et al.2005; Whalley et al.2005) a cui hanno partecipato adulti ad alto rischio dell'EHRs, hanno osservato, rispettivamente, una diminuzione nella densità della materia grigia (GMD) nei lobi temporali, e nel lobo frontale e parietale destro, una ridotta connettività tra le regioni prefrontali mediali destre e il cervelletto controlaterale, nel circuito mediale prefrontale-talamo-cervelletto, ed infine un'aumentata connettività tra le regioni prefrontale e parietale.

Le ricerche hanno dunque constatato una relazione inversa tra la presenza di anomalie volumetriche e una prognosi peggiore nella schizofrenia.

Anomalie diffuse possono essere un indice di scarsità di dendriti, di spine detritiche, di sinapsi, o ancora riflettere cambiamenti nella mielinizzazione (Benes, 2003). Per questo alcuni studi si sono focalizzati non soltanto sulla ricerca di cambiamenti legati al volume

della sostanza grigia o bianca, ma hanno aggiunto due altri indici: l'assottigliamento corticale e la riduzione della superficie di una data regione.

È stata osservata una disorganizzazione della sostanza bianca, in particolare a livello prefrontale e temporale, nel corpo calloso e fascicolo uncinato dei pazienti schizofrenici (Kanaan et al., 2005). Secondo una meta-analisi condotta da Di e colleghi (2009) i pazienti schizofrenici non presentano una riduzione uniforme della sostanza bianca, ma piuttosto delle alterazioni eterogenee a livello di macro-circuiti. Molto interessante è lo studio longitudinale del 2002 di Cahn e collaboratori, che hanno seguito i cambiamenti strutturali cerebrali in 61 pazienti schizofrenici, dopo un anno dal loro esordio psicotico. Essi trovano che, dall'esordio psicotico ad un anno di distanza, i pazienti perdono il 20% di volume di sostanza grigia sul totale della grigia dell'intero cervello. Inoltre, viene individuata una correlazione inversa: al diminuire della sostanza grigia aumenta il dosaggio dei farmaci antipsicotici e il numero delle necessità del paziente (*outcome funzionale*).

È stata quindi avanzata l'idea che i cinque anni che seguono dal primo esordio psicotico siano quelli caratterizzati dal più consistente declino nel funzionamento, seguito poi da un periodo di relativa stabilità. Anche lo studio di Farrow e collaboratori del 2005 era rivolto alla ricerca dei cambiamenti cerebrali che avvengono nei primi anni dopo l'esordio psicotico. Già al primo *scan* di risonanza magnetica i pazienti schizofrenici (FES, *First-Episod Schizophrenia*) avevano un volume significativamente minore di grigia e bianca rispetto ai controlli sani. Al secondo *scan* il *pattern* di riduzione osservato nelle aree frontali laterali e mediali, nelle aree del lobo temporale posteriore bilaterale, nelle aree frontotemporali laterali e nel giro del cingolo anteriore era significativamente più esteso (Figura 9).

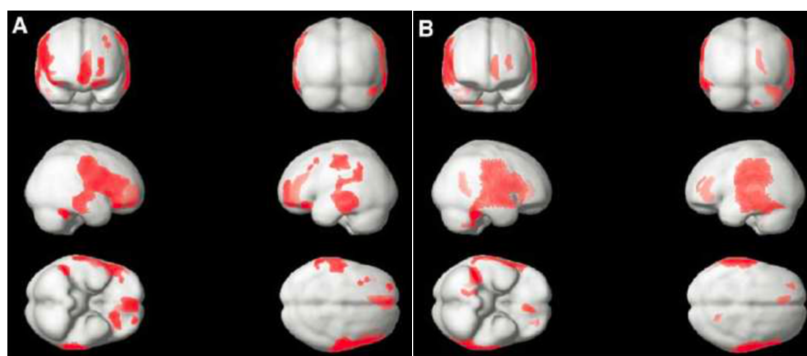


Figura 9: (A) a sinistra sono mostrati le mappe ottenute da 25 pazienti al primo esordio psicotico, a destra quelle di 22 controlli sani. Si osserva una riduzione della sostanza grigia nei pazienti (in rosso). (B) a sinistra sono mostrate le mappe ottenute dai 25 pazienti dopo due anni dal primo esordio psicotico, a destra quelle

di 22 controlli sani. Si osserva un'ulteriore riduzione della sostanza grigia (in rosso) (Fonte: adattato da Farrow et al., 2005).

Negli ultimi 15 anni l'innovazione ed il perfezionamento delle tecniche di *imaging* neurologico hanno permesso la realizzazione di un numero sempre crescente di studi volti ad indagare il substrato neuroanatomico e funzionale della schizofrenia. Nel complesso, gli studi supportano un modello di malattia che coinvolge disfunzioni di diverse aree, tra cui quelle prefrontali, temporali e limbiche.

Molti studi di *imaging* cerebrale hanno prodotto evidenze riguardo ad anomalie nella morfologia cerebrale del soggetto schizofrenico. A partire dall'osservazione, in pazienti schizofrenici, della ventricolomegalia e dalla considerazione della presenza di una predisposizione genetica alla malattia, per anni i ricercatori si sono impegnati a rintracciare anomalie cerebrali strutturali sempre più specifiche e predittive dello sviluppo della malattia.

In primis, appunto, si sono rilevate tramite TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) l'atrofia cerebrale da riduzione o perdita di tessuto e l'allargamento dei ventricoli (terzo ventricolo e ventricolo laterale), in seguito a perdita cellulare (Frith, 1995). Circa il 25% degli individui con schizofrenia cronica presenta ventricoli allargati rispetto a individui sani (Figura 10).

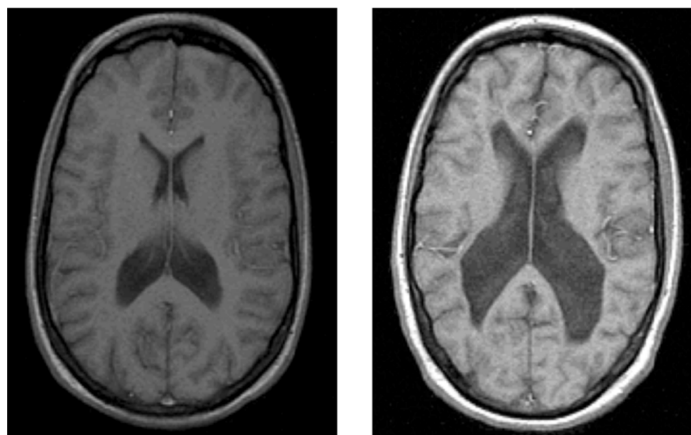


Figura 10: Osserviamo un allargamento dei ventricoli nell'immagine a destra (cervello del gemello affetto da schizofrenia), rispetto all'immagine di sinistra (cervello del gemello sano). Si tratta di un confronto tra i cervelli di due gemelli omozigoti, ottenuta tramite una scansione MRI T2 (Fonte: Woolley et al., 2005).

I ricercatori ed i clinici, oggi, sono interessati a distinguere se tali cambiamenti cerebrali siano dovuti ad un progressivo deterioramento durante il corso della malattia oppure siano un prodotto degli effetti della terapia antipsicotica somministrata cronicamente. Tuttavia, la maggior parte dei cambiamenti cerebrali, come l'allargamento ventricolare, non sono

correlati né con la durata di malattia, né con la durata dalla prima ospedalizzazione. Al contrario, esiste una correlazione tra la grandezza dei ventricoli e l'età del soggetto al tempo della prima diagnosi. Si è quindi concluso che l'allargamento ventricolare potrebbe non essere dovuto ad una progressiva perdita di cellule, ma rappresentare anomalie nella crescita cerebrale e nello sviluppo che precede l'esordio dei sintomi. Inoltre, anche se raramente, molte piccole anomalie nella struttura delle cellule sono accompagnate dal fenomeno della gliosi (moltiplicazione riparativa degli astrociti e della microglia in risposta al danno neuronale che avviene solamente nel cervello maturo) (Weinberger, 1995).

Negli individui con schizofrenia la dilatazione ventricolare appare correlata a compromissione della *performance* in test neuropsicologici, scarse capacità funzionali prima dell'esordio del disturbo e scarsa risposta alla farmacoterapia (Andreasen et al., 1982).

Inoltre, la dilatazione dei ventricoli non è specifica della schizofrenia, la si può infatti trovare anche nelle TAC di persone con altri disturbi, come il disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche (Rieder et al., 1995).

Tra le aree che mostrano una riduzione di volume si osservano tipicamente i lobi temporali bilaterali, i gangli della base e molte strutture limbiche e paralimbiche tra cui l'ippocampo. È presente una disorganizzazione maggiore delle cellule ippocampali negli individui schizofrenici, rispetto agli individui sani. Dati interessanti sono stati rilevati per quanto riguarda la morfologia dell'ippocampo. Uno studio su gemelli ha riscontrato un ridotto volume dell'ippocampo tra i gemelli con schizofrenia, ma non tra i gemelli senza schizofrenia (van Erp et al., 2004). Una meta-analisi di studi condotti con risonanza magnetica su pazienti al primo episodio di schizofrenia ha concluso che il volume dell'ippocampo era significativamente ridotto rispetto a quello di soggetti non schizofrenici (Steen et al., 2006). Un ulteriore dato concernente l'ippocampo emerge da una meta-analisi di nove studi che hanno valutato il volume del cervello di oltre 400 parenti di primo grado di individui con schizofrenia, e di oltre 600 parenti di primo grado di persone senza schizofrenia (Boos et al., 2007). I parenti degli individui con schizofrenia avevano volumi ippocampali inferiori rispetto ai parenti di coloro che non avevano il disturbo. Questi risultati suggeriscono che il ridotto volume ippocampale nelle persone con schizofrenia potrebbe riflettere una combinazione di fattori genetici ed ambientali.

A questo proposito, è interessante notare il fatto che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) è strettamente connesso a quest'area del cervello. Lo stress cronico è associato a riduzioni del volume ippocampale in altri disturbi (come, per esempio, il disturbo da stress post-traumatico). Anche se gli individui con schizofrenia non necessariamente esperiscono una quantità di stress maggiore rispetto alle persone che non soffrono del disturbo, essi sono però più reattivi allo stress percepito. Alcuni dati rilevati da Walker e colleghi (2010) indicano che vi è un disturbo dell'asse HPA nella schizofrenia, soprattutto nelle fasi precoci dello sviluppo del disturbo. Complessivamente, la reattività allo stress e un'alterazione dell'asse HPA è probabile che contribuiscano alla riduzione del volume ippocampale osservato nelle persone con schizofrenia. Sono state osservate anomalie strutturali anche per quanto riguarda l'amigdala: dai risultati sono emersi ampliamenti del volume dell'amigdala in pazienti al primo episodio di psicosi. Queste alterazioni strutturali rifletterebero, infatti, la carenza di elaborazione di informazioni emotive tipica di questa patologia (Velakoulis et al., 2006). Le evidenze a favore di un'alterazione a livello ippocampale e dell'amigdala potrebbero supportare l'ipotesi di una disfunzione del lobo temporale, che risulterebbe di volume ridotto (Bilder et al., 1995). Un'altra regione ampiamente indagata è il lobo frontale: le sue funzioni risultano spesso deficitarie in individui schizofrenici, probabilmente a causa di una riduzione del volume di quest'area (Harvey et al., 1993). Inoltre, si è ipotizzato che ci sia un'alterazione della connettività tra i lobi frontali e i lobi temporali (Kubicki et al., 2002)

Diversi dati ottenuti con metodologie differenti suffragano l'ipotesi che la corteccia prefrontale svolga un ruolo di particolare importanza nella schizofrenia. Essa è implicata, infatti, in diversi ambiti, come il linguaggio, la capacità decisionale, l'emozione e il comportamento finalizzato, ognuno dei quali risulta fortemente compromesso nella schizofrenia. Ci sono stati studi di risonanza magnetica (Sun et al., 2009) che hanno evidenziato delle riduzioni della materia grigia e del volume complessivo della corteccia prefrontale. Gli studi di *brain imaging* mediante PET evidenziano che le persone con schizofrenia mostrano nella corteccia prefrontale un metabolismo del glucosio più basso quando eseguono *test* neuropsicologici che valutano funzioni tipiche di questa regione cerebrale. Quando un *test* richiede l'attivazione della corteccia prefrontale, il metabolismo del glucosio tendenzialmente aumenta in quell'area, in parallelo al maggiore

consumo di energia. Pazienti con schizofrenia, specialmente se hanno sintomi negativi prevalenti, presentano prestazioni mediocri nei *test* e una minore attivazione nella regione prefrontale (Guich et al., 1989). Le persone con schizofrenia mostrano anche un minore flusso ematico cerebrale (Figura 11), come indica la fMRI durante l'esecuzione dello stesso tipo di *test* (Barch et al., 2003). Infine, la ridotta attivazione frontale è correlata con la gravità dei sintomi negativi (O'Donnell e Grace, 1998) e pertanto trova una corrispondenza nel lavoro sulla ipoattività della dopamina nella corteccia frontale, di cui abbiamo parlato nel capitolo precedente.

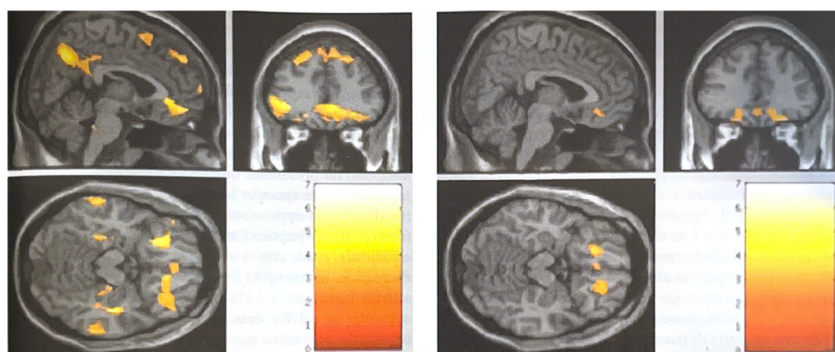


Figura 11: le immagini mostrano l'attivazione cerebrale rilevata da uno studio fMRI in cui si richiedeva di mantenere uno stato emozionale piacevole per 12 secondi. In confronto al gruppo con schizofrenia, il gruppo di controllo (a sinistra) mostrava una maggior attivazione nelle aree frontali (Fonte: adattato da Ursu et al., 2011).

Un'ulteriore alterazione a livello cerebrale ampiamente riscontrata nei soggetti schizofrenici riguarda l'asimmetria emisferica (Sun et al., 2017). Numerosi sono gli studi che hanno indagato l'asimmetria strutturale emisferica del cervello e la sua corrispondenza con particolari funzioni: l'emisfero sinistro è, infatti, considerato come specializzato per la lingua e la preferenza della mano, mentre l'emisfero destro è dominante per alcune funzioni non verbali, come l'attenzione spaziale e l'elaborazione dei volti (Toga, 2003). Sono state dimostrate asimmetrie volumetriche e dello spessore corticale del cervello in regioni focali, che mostrano delle corrispondenze con le funzioni cerebrali. Come *marker* anatomico della specializzazione funzionale dell'emisfero sinistro per l'elaborazione del linguaggio, Geswind e Levitsky (1968) hanno osservato delle asimmetrie di volume verso sinistra nel giro frontale inferiore (area di Broca) e nel giro temporale superiore (area di Wernicke). Oltre che asimmetrie per quanto riguarda la materia grigia (GM), sui cui si è tradizionalmente concentrata la ricerca, studi più recenti (Takao et al., 2011) hanno dimostrato che l'asimmetria strutturale si manifesta anche nella sostanza bianca (WM) che interconnette le regioni corticali del cervello, come

l'asimmetria verso sinistra del fascicolo arcuato e del cingolo anteriore (Song et al. 2014).

Inoltre, uno dei risultati più evidenti riguarda il cosiddetto: '*torque yakovlevian*', ossia le petalie frontali destra e occipitale sinistra. L'alterazione nell'asimmetria cerebrale nota come 'petalia' è causata da una maggiore estensione del planum temporale nell'emisfero sinistro, e dalla protusione frontale nell'emisfero destro. In pazienti schizofrenici si osserva una riduzione o assenza di questa protrusione asimmetrica degli emisferi (Oertel-Knöchel, 2011). La schizofrenia è stata, infatti, associata ad una lateralizzazione atipica nella struttura cerebrale, e in questo senso si potrebbe spiegare il deragliamento nei processi su cui si fonda la normale specializzazione emisferica delle funzioni cognitive. Sebbene la ricerca delle cause della lateralizzazione interrotta nella schizofrenia sia ancora ad oggi in corso e inconcludente, diverse evidenze sono state fornite. Ad esempio, l'elaborazione del linguaggio alterata è stata proposta come un fattore cognitivo chiave nella manifestazione dei sintomi della schizofrenia (Heinrichs e Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009). Timothy John Crow, psichiatra inglese, ha suggerito che la schizofrenia derivi da un fallimento della normale lateralizzazione emisferica nelle regioni del cervello del lobo temporale che sono importanti per la produzione del linguaggio (Mitchell e Crow, 2005) e che questo fallimento sia determinato geneticamente (Crow, 2008). Come Crow, anche altri autori hanno supportato la teoria secondo cui le anomalie del lobo temporale sono fondamentali per poter comprendere questo disturbo, a causa della natura interconnessa delle reti neurali temporali che assorbono il linguaggio e la memoria (Shenton et al., 1992). Inoltre, con l'introduzione della tecnica DTI strutturale, sono stati indagati tratti di fibre WM sottesi alle connessioni anatomiche tra regioni cerebrali distinte e la lateralizzazione emisferica nella schizofrenia (Kubicki et al., 2007). I risultati indicano una ridotta asimmetria verso sinistra in particolari tratti WM, compreso il cingolo anteriore (Park et al., 2004; Wang et al., 2004), il fascicolo uncinato (Kubicki et al., 2002; Ribolsi et al., 2009), i fascicoli occipito-frontali inferiori (Miyata et al., 2012) e i fascicoli occipito-frontali superiori (Kunimatsu et al., 2008; Carletti et al., 2012).

2.6 Ipotesi di Crow

La schizofrenia ha una presentazione clinica simile e una prevalenza simile in tutto il mondo: una prevalenza *una tantum* di circa l'1%. Poiché la schizofrenia è attualmente un disturbo per tutta la vita, la prevalenza *una tantum* e la prevalenza puntuale sono essenzialmente le stesse. L'esistenza della schizofrenia non è definita dalla geografia. A differenza di alcune malattie (per es., la sclerosi multipla), i tassi di prevalenza sono gli stessi in tutto il mondo. La presentazione clinica e la prevalenza *una tantum* simili sono state documentate in diversi studi internazionali. Il più grande e influente di questi è stato lo studio collaborativo internazionale dell'OMS: '*Ten Country Study of Incidence*', condotto in più paesi con culture diverse e diversi livelli di industrializzazione. I risultati hanno mostrato che il tasso di schizofrenia variava leggermente (differenze non significative), ma che la maggior parte dei paesi aveva tassi simili nell'intervallo previsto (Sartorius, 1986).

È affascinante ed enigmatico il fatto che, nonostante la maggior parte delle persone con schizofrenia non si sposi o non abbia figli, la malattia persista nella popolazione umana. Seguendo la teoria dell'evoluzione di Darwin (1859), non si spiega per quale fine ultimo vengano mantenute quelle varianti genetiche associate alla probabilità di sviluppare un disturbo schizofrenico. Secondo Huxley (1964), biologo e genetista inglese, i geni associati alla schizofrenia, negli individui omozigoti, determinano una maggiore vulnerabilità a sviluppare il disturbo ma, allo stesso tempo, consentono un vantaggio, come l'essere più resistenti alle malattie infettive, rispetto ai portatori eterozigoti sani. A suffragare quest'ipotesi, nei parenti di primo grado di pazienti schizofrenici sono stati osservati un tasso ridotto di infezioni virali e una maggiore fertilità (Carter e Watts, 1971). Nell'ipotesi di Crow (1997), egli sostiene che sarebbe un'alterazione genetica a spiegare la stabile incidenza della schizofrenia (piuttosto che un'influenza da parte dell'ambiente). In particolare, il 'vantaggio' identificato da Crow risiede nella comparsa dell'*Homo Sapiens*, e in una delle funzioni più importanti e discriminative dell'uomo, il linguaggio, che ha consentito di sviluppare un'asimmetria emisferica nell'essere umano (che ci differenzia dalle scimmie). L'uomo dovrebbe quindi '*pagare questo prezzo*', ossia che l'1% della popolazione sviluppi tale disturbo, proprio per l'estrema influenza che la funzione del linguaggio ricopre: il comunicare, caratteristica intrinseca e imprescindibile della specie umana. Per concludere, dunque, secondo Crow, la causa della schizofrenia

è legata ad un fallimento del normale processo di specializzazione dell'emisfero sinistro per il linguaggio. Quest'ultimo è associato ad una variazione genetica che predispone a sviluppare la schizofrenia, ma tuttavia è anche l'evento di speciazione che ha permesso all'uomo di evolversi come specie, circa 200.000 anni fa (Figura 12).

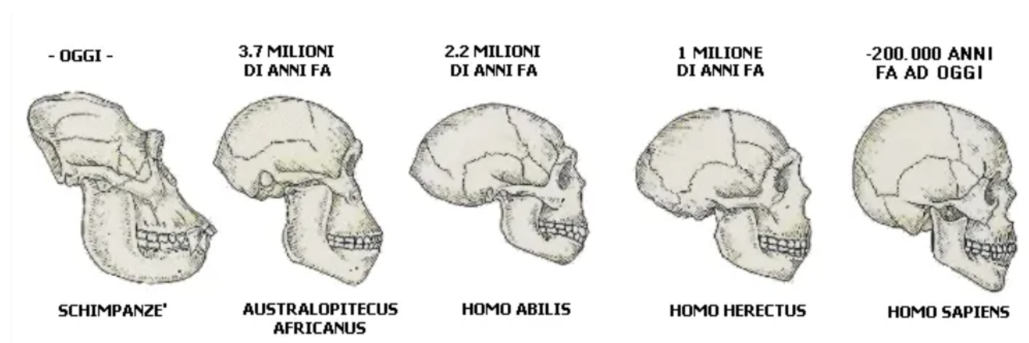


Figura 12: Evoluzione del cranio nel corso degli anni.

Sebbene infatti la nosografia moderna consideri la schizofrenia a partire dagli ultimi due secoli, vi sono evidenze circa il fatto che questo disturbo ha una storia molto più antica. Un'altra interessante osservazione per quanto concerne il 'vantaggio' biologico tratto dagli individui schizofrenici e, eventualmente, dai loro familiari, riguarda la creatività. Benché non sia stata studiata ampiamente e sistematicamente, l'associazione tra malattia e creatività si può dire che è consolidata. La maggior parte di queste ricerche si è concentrata sulla creatività artistica o letteraria (Andreasen et al., 1974; Andreasen, 1987; Jamison, 1989). Il primo ad interessarsi dell'arte dei pazienti psicotici fu Philippe Pinel, citato precedentemente. Egli è ricordato ancora oggi per diversi meriti, tra cui il riconoscimento di aver avuto con i suoi pazienti un approccio umano e psicologico e *'la rimozione delle catene ai malati di mente'*. Nei primi anni dell'800 Pinel scrisse dell'arte di due suoi utenti psichiatrici concludendo che la follia, a volte, fa emergere talenti artistici inaspettati. Anche Sigmund Freud (1856-1939) appoggiò l'idea secondo cui la genialità è l'espressione di un lato della psiche umana presente in tutti. Secondo lo psicoanalista, l'attività artistica, così come la nevrosi, testimonia un'esigenza dell'inconscio. Entrambe, infatti, sarebbero dovute a delle spinte profonde: l'individuo creativo, come il nevrotico, difficilmente riesce a controllare il proprio inconscio e nel caso dell'arte, queste forze inconsce vengono canalizzate verso qualcosa di produttivo. Karl Theodor Jaspers (1833-1969), psichiatra e filosofo tedesco, nella sua opera *'Srinberg e Van Gogh'* (tradotta in italiano come: *'Genio e follia'*) si è interessato al

nesso che sussiste tra genialità e follia. Secondo Jaspers, la genialità si colloca al di là dell'opposizione tra normale e anormale, dunque oltre la ragione. I casi in cui genio e follia coesistono rappresentano per Jasper un invito ad occuparsi del problema di fondo della conoscenza, cioè dei limiti del sapere razionale. Riguardo a Van Gogh, Jasper ritiene che la sua creazione artistica possa essere stata in qualche modo aiutata dalla malattia mentale. Il disturbo, o disturbi, del pittore potrebbero infatti aver fatto da stimolo (indirettamente) per la sua evoluzione artistica.

Vincent van Gogh è da sempre ritenuto uno dei geni per antonomasia della storia dell'arte. Un genio che, come stereotipo impone, è stato spesso associato agli elementi della follia e dell'eccentricità. Non è un mistero, d'altronde, che la vita dell'artista sia stata tormentata sin dalla giovinezza da uno stato di salute mentale decisamente precario. “[...] *La mia testa a volte è insensibile e spesso brucia e i miei pensieri sono confusi*”, scriveva tra il 1877 e il 1878 da Amsterdam. Escludendo un'assoluta certezza delle diagnosi (data l'impossibilità di analizzare il caso di persona), gli autori della ricerca hanno affermato che Van Gogh visse due episodi psicotici a seguito del ricovero in ospedale dopo essersi tagliato l'orecchio con un rasoio nel 1888. Due momenti “allucinatori”, a cui seguirono forti crisi depressive dalle quali non si riprese mai del tutto. Come comorbidità aggiuntiva, inoltre, non è esclusa un'epilessia focale – probabilmente causata dai danni cerebrali arrecati dall'abuso di vino, assenzio e tabacco, dalla carenza di sonno e dalla stanchezza mentale attraversata negli ultimi mesi della sua esistenza.

Anche Cesare Lombroso (1835-1909), medico e criminologo italiano, pubblicò un libro (“*Genio e follia*”, 1864) con la raccolta delle opere di un centinaio di pazienti mostrando come la follia trasformasse alcune persone in veri e propri pittori. Così come Prinzhorn (1886-1933), psichiatra e storico dell'arte, collezionò più di cinquemila dipinti e disegni di circa cinquecento pazienti psicotici (e che non avevano alcuna formazione artistica), fondando la disciplina: ‘*arte psicopatologica*’. Osservare la creatività dei pazienti era una modalità per poter ascoltare la voce di persone che sono in difficoltà ad esprimersi tramite il canale verbale, come possono esserlo degli schizofrenici. In questo senso, osservare le alterazioni della forma artistica di individui schizofrenici si traspone al pensiero disordinato della schizofrenia, che separa l'individuo dalla realtà. Ancora una volta, dunque, si comprende come le opere artistiche possano essere lo specchio della mente

inconscia dell'artista. Inoltre, sebbene non ci siano prove del tutto certe, nel disturbo schizofrenico che stiamo analizzando potrebbe esserci un legame con la creatività scientifica. Questa affermazione deriva dalla constatazione che numerosi premi Nobel hanno un'associazione con la schizofrenia.

Bertrand Russell (1872-1970), filosofo, logico, matematico e saggista britannico, aveva un figlio e una nipote che soffrivano di schizofrenia, oltre a una zia e uno zio che probabilmente soffrivano anche di questa malattia quando veniva chiamata semplicemente "follia" (Moorehead, 1992). Albert Einstein (1879-1955), considerato il più importante fisico del XX secolo, ebbe un figlio dalla sua prima moglie che sviluppò la schizofrenia (Brian, 1996). John Nash (1928-2015), matematico ed economista statunitense, il quale ha ricevuto (nel 1994) il premio Nobel per l'economia, ha sviluppato lui stesso la schizofrenia nei suoi primi 30 anni, e ha anche avuto un figlio che soffriva di schizofrenia (Nasar, 1998). Isaac Newton (1642-1726), considerato uno dei più grandi scienziati di tutti i tempi per aver fondato la meccanica classica, la teoria della gravitazione universale e l'invenzione del calcolo infinitesimale, era un uomo solitario, cronicamente sospettoso e socialmente distaccato, che aveva una varietà di interessi e credenze insolite. Ad oggi sarebbe probabilmente chiamato schizotipico; tuttavia, ha avuto anche una crisi psicotica all'età di 40 anni (White, 1997).

Insieme alla persistenza della schizofrenia nel corso della storia, nonostante la diminuzione della fertilità e della procreazione, questa modesta associazione tra schizofrenia e "genio" suggerisce che, forse come l'anemia falciforme, una predisposizione alla schizofrenia può trasmettere un importante vantaggio biologico.

2.7 Ipotesi della disconnettività

Nonostante alcune alterazioni fisiopatologiche, tra cui quelle descritte nei capitoli precedenti, possano spiegare alcuni segni della schizofrenia, esse non forniscono una spiegazione approfondita per la totalità dei sintomi del disturbo. Si ipotizza che un'ulteriore descrizione circa i sintomi possa essere meglio compresa in termini di interazioni anomale tra aree corticali differenti.

È stata dunque proposta un'ipotesi che riguarda la 'disconnessione' della rete neurale. Secondo Friston e Frith (1995) la schizofrenia è causata da un'integrazione disfunzionale di una rete distribuita di regioni cerebrali. Andreasen e collaboratori (1999) hanno parlato

invece di una sindrome da disconnessione dei circuiti neurali, denominata anche ‘dismetria cognitiva’, a causa della quale i processi mentali non sono più coordinati in modo corretto.

In generale, esistono tre tipi di connettività: 1) *la connettività strutturale (o anatomica)* che si riferisce a come le diverse strutture del cervello sono tra loro connesse tramite la materia bianca (le fibre assoniche); 2) *la connettività funzionale* che rappresenta la connettività tra regioni cerebrali in base alla correlazione tra i loro segnali BOLD (*blood oxygen level dependent*: dipendenti dal livello ematico di ossigeno), misurati tramite la fMRI; 3) *la connettività effettiva*, la quale combina entrambi i tipi di connettività rivelando le correlazioni tra i livelli di attivazione BOLD in regioni differenti del cervello, e la direzione e il momento di insorgenza di tali attivazioni.

Alcuni studi hanno messo in luce una riduzione della sostanza bianca e una minore connettività di questa a livello della corteccia frontale e di quella temporale nei pazienti con schizofrenia, rispetto alle persone senza schizofrenia (Ellison-Wright e Bullmore, 2009).

È stata quindi messa a punto una teoria secondo la quale, negli individui schizofrenici si può osservare una disconnessione tra gli emisferi: la cosiddetta ‘teoria della disconnessione interemisferica’. Si verifica dunque una mancanza di integrazione delle informazioni tra i due emisferi e, così, un’informazione proveniente da uno dei due emisferi viene interpretata dall’altro come proveniente dall’esterno (Nasrallah, 1985).

Oggigiorno, l’ipotesi della disconnettività si concentra per lo più su quella che è la connettività funzionale, piuttosto che alle disconnessioni a livello anatomico. Tramite studi fMRI, sono state identificate alterazioni nella connettività funzionale, in particolar modo tra le regioni frontali e temporali. Tuttavia, sebbene ci sia un consenso generale sulla rottura della connettività funzionale (in diverse aree del cervello) nella schizofrenia, non risulta esserci chiarezza invece per quando riguarda la direzione di quest’alterazione. In un campione di pazienti con schizofrenia, Liang e colleghi (2006) hanno riscontrato, durante lo stato di riposo, un’interazione funzionale interrotta tra diverse aree cerebrali, tra cui: una ridotta connettività tra insula, lobo temporale, lobo prefrontale e corpo striato, e una maggiore connettività tra il cervelletto e altre aree cerebrali. Allo stesso modo, Meyer-Lindenberg e collaboratori (2001), durante compiti di memoria di lavoro e tramite PET (tomografia a emissione di positroni), hanno riportato numerose interruzioni

dell'attività all'interno della zona frontotemporale in pazienti schizofrenici. Altri studi hanno rilevato una mancanza di interazione tra il cingolato anteriore destro e altre regioni del cervello (Boksman et al., 2005), un'integrazione interrotta tra il giro frontale mediale superiore e sia il cingolato anteriore che il cervelletto (Honey et al., 2005), e una ridotta connettività funzionale nelle regioni frontotemporali di pazienti con schizofrenia (Lawrie et al., 2002).

Sebbene numerosi studi (tra cui alcuni citati precedentemente) abbiano tentato di identificare i problemi con l'integrazione funzionale tipica tra importanti regioni del cervello, essi non esaminano i pazienti per vedere se c'è un'interruzione nel rapporto di attività all'interno di una grande rete di regioni cerebrali con un'altra. Ne consegue che i pazienti con schizofrenia potrebbero non solo avere *deficit* a livello di connettività di una regione cerebrale con un'altra, ma che i loro *deficit* cognitivi e comportamentali potrebbero essere correlati alla disfunzione di intere reti di regioni che non riescono a comunicare correttamente tra loro.

Per questo motivo, nel presente lavoro di tesi si è deciso di considerare una delle più grandi reti presenti nel cervello umano: il *Default Mode Network* (DMN). Come vedremo nei prossimi capitoli, il DMN è cruciale nei processi cognitivi di ordine superiore. Pertanto, le sue alterazioni funzionali (ma anche strutturali) sono associate a un'ampia gamma di disturbi (Broyd et al., 200), tra cui schizofrenia, epilessia, disturbi da *Deficit* di Attenzione/Iperattività (ADHD), morbo di Alzheimer e Depressione.

CAPITOLO 3: LA SCHIZOFRENIA COME DISTURBO DA DISCONNESSIONE

3.1. Ipotesi del disturbo della connettività cerebrale nella schizofrenia

L'ipotesi è stata delineata nei primi anni '90 (Friston e Frith, 1995; McGuire e Frith, 1996) e si basa su una disconnessione funzionale osservata tra le regioni cerebrali prefrontali e temporali negli individui schizofrenici rispetto a soggetti sani (Frith et al., 1995).

La schizofrenia è spesso definita come un disturbo della connettività cerebrale. Il nome stesso 'schizofrenia', come abbiamo visto nel capitolo introduttivo di questo elaborato, indica una scissione, una rottura. Il costrutto di 'mente scissa' è chiaro nelle manifestazioni cliniche di questo disturbo. Nelle aree e tra i meccanismi cerebrali coinvolti nel disturbo schizofrenico, dai primi scrittori che si impegnarono nell'arduo tentativo di definire l'eziologia, si è sempre riscontrata l'evidenza di una 'spaccatura'.

L'idea che la schizofrenia non sia causata da anomalie focali del cervello, ma derivi dalla connettività patologica tra le regioni di questo, è stata influente nella ricerca dei meccanismi ad essa associati. Questa idea fu inizialmente proposta da Wernicke (1906). Egli elaborò un'ipotesi secondo cui la psicosi è causata da una rottura anatomica dei tratti delle fibre associative; Bleuler (colui che coniò il termine schizofrenia) identificò come caratteristica cardine un allentamento delle associazioni mentali (Moscowitz et al., 2011), riformulando la psicosi di cui parlava Wernicke in termini di 'psicopatologia'. La disconnessione funzionale assume così il significato del "sintomo primario" postulato da Bleuler nella sua 'Teoria dei Sintomi'.

È proprio grazie allo sviluppo delle nuove tecniche di *neuroimaging*, mediante cui è risultato possibile creare delle mappature specifiche della struttura e delle dinamiche della rete cerebrale, che queste ipotesi della schizofrenia inerenti alla connettività sono riemerse. Friston e Frith (1995) elaborarono l'*ipotesi della disconnessione*, secondo cui la fisiopatologia della schizofrenia si esprime a livello di modulazione dei cambiamenti associativi nell'efficacia sinaptica (ci si riferisce alla modulazione della plasticità all'interno di quei sistemi cerebrali grazie ai quali si sviluppano l'apprendimento emotivo e la memoria nel periodo post-natale). In particolare, secondo gli autori, questa modulazione avviene per opera dei sistemi di neurotrasmettitori che sono implicati nella

schizofrenia, e noti per essere coinvolti nel consolidamento delle connessioni sinaptiche durante l'apprendimento.

Successivamente, delle varianti a queste ipotesi furono proposte da Andreasen e colleghi (1998) secondo i quali un'alterazione della connettività tra le regioni prefrontali, i nuclei talamici e il cervelletto produce una '*dismetria cognitiva*', che si esplica nella difficoltà a stabilire le priorità e ad elaborare, coordinare e rispondere alle informazioni. Seguendo la loro ipotesi, nel cervello degli individui schizofrenici vi sarebbe una scarsa coordinazione mentale in grado di spiegare l'ampia diversità dei sintomi riscontrati.

Un'ulteriore ipotesi venne formulata da Bullmore e collaboratori (1997), definita '*ipotesi della rete displastica*'. In questo studio, vennero unite due diverse teorie: l'ipotesi dello sviluppo neurologico (la quale postula che le deviazioni nello sviluppo iniziale stabiliscano un fenotipo neuronale che predispone o determina l'esordio successivo della schizofrenia) e l'ipotesi secondo cui i sintomi schizofrenici derivino da anomalie nella connettività neuronale. Dall'incrocio di queste deriva l'ipotesi della rete displastica, secondo cui la disconnessione anatomica e fisiologica del cervello schizofrenico adulto è determinata dallo sviluppo displastico del cervello fetale.

Un altro studio che ha suffragato l'ipotesi di una disconnessione alla base del disturbo schizofrenico è quello condotto da Tononi e Edelman (2000), i quali considerarono la possibilità che delle interazioni difettose tra aree cerebrali distribuite fossero alla base di alcune disfunzioni dell'integrazione cosciente, come quelle osservate nella schizofrenia. Gli studiosi identificarono una rete distribuita su aree frontale, parietale, temporale e occipitale alla base dell'integrazione cosciente del 'cervello normale', che risultava dinamicamente alterata negli individui schizofrenici. Questa alterazione può derivare da un aumento dei ritardi di conduzione, dal blocco delle connessioni dipendenti dalla tensione, dalla ridotta densità sinaptica e dalle interruzioni della connettività locale all'interno di una singola area corticale.

Più recentemente queste ipotesi di disconnessione sono divenute vere e proprie descrizioni della schizofrenia come 'disturbo della connessione' (Petterson-Yeo et al., 2011; Stephan et al., 2009).

Il termine '*dismetria cognitiva*' proposto da Andreasen (1998) si riferisce alla perdita della sincronia funzionale o connessioni anatomo-funzionali che stanno alla base delle

alterazioni cognitive della schizofrenia, e da cui scaturiscono tutti quelli che sono i sintomi (descritti nei capitoli precedenti) di questo disturbo.

Si ritiene che il modello della dismetria cognitiva sia attualmente tra i più esplicativi dell'eterogeneità della schizofrenia, per diverse motivazioni:

- avvalorata il concetto unitario della malattia, come descritto per la prima volta da Kraepelin, sottolineato da Bleuer, e mai smentito clinicamente;
- pone in rilievo il fatto che i disturbi psichiatrici sono una particolare associazione di alterazioni cerebrali di *'hardware'* e di *'software'*;
- può spiegare le cause del perché la farmacoterapia nella schizofrenia abbia successo solo parzialmente: tutti i farmaci antipsicotici neurolettici attuali hanno una buona efficacia nel risolvere i sintomi come deliri, allucinazioni e disorganizzazione positiva, agendo essenzialmente attraverso il blocco dei recettori D2; tuttavia, mostrano una ridotta azione sul nucleo centrale della malattia (impoverimento cognitivo, de-programmazione). Non vi sono infatti farmaci volti ad agire specificatamente e direttamente sul sintomo primario della malattia, rappresentato dalla dismetria cognitiva. Gli unici farmaci che possono correggere o compensare le alterazioni strutturali o funzionali (alla base del sintomo primario) sembrano essere quelli con un'azione specifica sui meccanismi di trascrizione genica, soprattutto se usati in fase pre-sindromica.

Come accennato precedentemente, la necessità di comprendere il funzionamento del cervello umano è diventato, con il passare del tempo, un campo di studio molto importante e ricercato. Lo studio delle anomalie di connettività nella schizofrenia è progredito negli ultimi anni grazie ai progressi nel campo della connettomica (Fornito et al., 2012). Quest'ultima è una 'giovane' branca delle neuroscienze il cui obiettivo è quello di mappare e comprendere nel dettaglio la connettività cerebrale.

Il termine *'connettoma'* inizialmente venne utilizzato per riferirsi ad una descrizione strutturale del collegamento fisico del cervello, ma successivamente si è esteso per includere mappe delle interazioni funzionali del cervello (Biswal et al., 2010).

La connettomica dell'*imaging* si riferisce all'utilizzo di metodi di *neuroimaging* per mappare la connettività cerebrale strutturale e funzionale, principalmente a risoluzione macroscopica. Essa comprende l'intera gamma di studi di *neuroimaging* sulla connettività cerebrale, inclusi gli approcci di mappatura delle regioni di interesse (*roi*) e

dei *voxel*. Per quanto concerne la schizofrenia, questi progressi metodologici hanno consentito la costruzione di mappe connettomiche sempre più precise, che hanno portato a nuove intuizioni riguardo il disturbo e come quest'ultimo influenzi i circuiti neurali distribuiti (Fornito et al., 2012).

La connettività funzionale può essere definita come la correlazione nel tempo tra due segnali in due regioni anatomiche distinte. L'assunzione di base è che la somiglianza dell'andamento temporale delle fluttuazioni del segnale in due regioni differenti suggerisce che le stesse siano in costante comunicazione e formino un *network* funzionale. Per *network* cerebrale s'intende una rete, o un circuito, di neuroni fisicamente interconnessi tra loro. Ad oggi, la tecnica più utilizzata per lo studio della connettività funzionale è la *functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)*.

Principalmente le neuroimmagini hanno indagato l'attività estrinseca del cervello, come l'attività evocata dal compito o indotta dallo stimolo: l'attività neurale che viene studiata, dunque, è determinata dall'*input* sperimentale esterno, in relazione alle funzioni sensorimotorie, affettive, cognitive e sociali. Recentemente, invece, le indagini si sono concentrate sull'attività spontanea del cervello, anche nota come 'attività dello stato di riposo' (*Resting-State, RS*), indipendentemente dagli stimoli esterni (Northoff et al., 2013; Raichle, 2009), ovvero sia l'attività neuronale propria dell'individuo sveglio e all'erta, ma non impiegato in alcuno sforzo cognitivo mirato. Raichle e Gusnard (2002) hanno osservato come il consumo energetico cerebrale durante l'esecuzione di un compito sia solo leggermente più alto del consumo durante lo stato di riposo. Sembra, dunque, evidente la presenza di un grande investimento metabolico del cervello nel mantenere o modificare un'attività sempre presente: per questo motivo, concentrarsi esclusivamente sulle modifiche neurali (a livello funzionale) durante l'esecuzione di compiti potrebbe essere riduttivo. Oggi si ritiene che l'attività rilevabile in stato di riposo sia il risultato dell'interazione fra numerose reti cerebrali altamente organizzate, e che sia persino in grado di influenzare in modo significativo le attivazioni specifiche rilevate durante le azioni finalizzate. È stato ipotizzato, inoltre, che tramite il suo studio si possano ottenere correlati funzionali misurabili di variabili psicometriche, monitorando la loro eventuale evoluzione fino alla patologia. Questa attività spontanea è spesso studiata nella cosiddetta condizione di riposo, in cui ai partecipanti viene chiesto di stare fermi e di non concentrarsi su niente in particolare, mentre la scansione viene eseguita. Varie alterazioni

sono state osservate nella schizofrenia inter- e intra- determinati *network* (per un'analisi approfondita, si veda la Tabella 1 riportata in Appendice I) durante l'attività spontanea, per esempio: nel *Default Mode network* (DMN), nel *Saliency Network* (SN), nel *network* deputato al controllo esecutivo (ECN) e nel *network* dell'attenzione dorsale (DAN). Tuttavia, dalla letteratura non risulta essere chiara la direzione di questa connettività anomala, ormai assodata. Si tratta di un'iper-connettività o di un'ipo-connettività? La disconnessione funzionale della schizofrenia è localizzata o diffusa? È dipendente dallo stato? Ha una base strutturale?

Come si può notare nella panoramica offerta in Tabella 1 dell'Appendice I, sebbene vi siano temi ricorrenti, sussistono alcune discrepanze all'interno di questi risultati, soprattutto in virtù del fatto che non vi è chiarezza riguardo l'ipotesi della schizofrenia come sindrome da disconnessione. O meglio, è chiaro che vi sia un'alterazione, ma ancora non si è riusciti a concludere in che misura e forma questa sia presente. In questo contesto, una revisione sistematica dei lavori pubblicati fino ad oggi è stata fatta da Pettersson-Yeo e collaboratori (2011). Questo articolo rivede il campo della connettività, sia da una prospettiva di *neuroimaging* funzionale che strutturale, nel suo complesso. Al meglio delle nostre conoscenze, questa revisione sembra essere la prima del suo genere. I risultati hanno messo in luce due evidenze principali: 1) la prevalenza nella letteratura di una connettività diminuita (invece che aumentata) nel gruppo di pazienti rispetto ai controlli; 2) il fatto che la connettività ridotta attraversa le diverse fasi del disturbo, compresi quegli individui con un rischio aumentato di sviluppare la malattia, ma che non si sono ancora ammalati (e la maggior parte dei quali non la svilupperanno mai) (Yung et al., 2004). Diversi studi hanno riportato alterazioni strutturali e/o funzionali della connettività in individui portatori di alleli di rischio per la schizofrenia, ma che non hanno una storia personale o familiare del disturbo. Questo dato è a favore del fatto che la disconnessione cerebrale, strutturale e funzionale, non solo rappresenta una caratteristica importante del disturbo, ma riflette anche la vulnerabilità genetica alla psicosi.

Per quanto riguarda la prima evidenza, invece, sorge il dubbio di dover indagare non solo le differenze tra gli individui schizofrenici e i controlli, ma anche all'interno dello stesso gruppo di pazienti. Sono state riportate, infatti, differenze all'interno del gruppo sulla base di particolari sintomi, come la presenza (o assenza) e la gravità delle allucinazioni uditive (Vercammen et al., 2010). Secondo Pettersson-Yeo e collaboratori (2011), la conoscenza

di tali correlazioni può contribuire ad una maggiore comprensione delle diverse sfumature ed eterogeneità di questo disturbo, e dunque anche a potenziali *driver* di trattamento.

Tuttavia, nonostante l'emergere di alcune chiare tendenze nei risultati, gli autori ritengono che non sia stato possibile chiarire definitivamente la direzionalità specifica di questa associazione a causa di diversi fattori 'confondenti': rimane infatti una quantità significativa di variabilità tra i diversi studi, in termini di regioni e tipi di disconnessione riportati. Sebbene sia possibile che queste discrepanze riflettano il fatto che, così come la schizofrenia è un disturbo eterogeneo dal punto di vista clinico, i meccanismi causali sottostanti sono essi stessi eterogenei, ci sono altri elementi che potrebbero condurre a risultati variabili. Ad esempio, l'integrità della sostanza bianca (confrontata tra controlli e pazienti con schizofrenia cronica) ha dimostrato di diminuire in funzione dell'età (Jones et al., 2006) e, se non considerata come una covariante statistica, potrebbe avere un effetto distorsivo sui risultati presentati negli studi condotti. Un secondo fattore sono i farmaci: sono utili per alleviare i sintomi (mediante una modulazione a livello dei neurotrasmettitori), ma possono produrre alterazioni cerebrali funzionali e strutturali (Smieskova et al., 2009). Una terza variabile confusa, potenzialmente rilevante, emerge considerando che, in diversi studi, non si tiene conto delle differenze di genere. Bisognerebbe infatti distinguere tra maschi e femmine, poichè studi hanno dimostrato differenze nello sviluppo, nella presentazione e nel decorso clinico della malattia tra i generi (Willhite et al., 2008). Il campione troppo piccolo e vario rappresenta un altro *confounding* altamente influente, che potrebbe spiegare l'incoerenza tra gli studi. Per quanto riguarda il disegno sperimentale e i metodi di analisi utilizzati, essi sono risultati essere tra i fattori più significativi che contribuiscono all'ampia variabilità dei risultati. Per esempio, la tendenza di alcuni ricercatori a combinare una serie di sottotipi diagnostici di schizofrenia all'interno della coorte sperimentale, tra cui il disturbo schizoaffettivo, il disturbo schizofreniforme e il disturbo schizotipico di personalità, rende qualsiasi risultato successivo più difficile da interpretare. Un altro fattore che può provocare discrepanze nei risultati è l'uso di paradigmi di attivazione cognitiva diversi. A seconda del paradigma specifico utilizzato (ad esempio lo stato di riposo piuttosto che il paradigma *oddball*) vi sarà una distorsione intrinseca nelle particolari aree rilevate. Tuttavia, tra i temi più comuni, emerge la presenza di una disconnessione del lobo frontale e, anche se in misura minore, a livello fronto-temporale, nella corteccia del cingolo e nel giro del

cingolo anteriore verso altre aree corticali e sottocorticali. Questo dato è in linea con tutti gli studi che hanno indagato la disfunzione esecutiva (uno dei sintomi principali) nella schizofrenia, e che hanno riportato alterazioni dell'attivazione funzionale nelle regioni frontali e prefrontali negli individui schizofrenici rispetto ai controlli (Eisenberg e Berman, 2010). Inoltre, la segnalazione di alterazioni della rete fronto-temporale nella schizofrenia (in particolare la disfunzione dei centri di comprensione e produzione del linguaggio situati nelle regioni frontali e temporali, e la mancanza o alterazione di connettività tra i due) è risultata critica nella fisiopatologia centrale della schizofrenia, soprattutto per quanto concerne la formazione delle allucinazioni verbali uditive, un altro sintomo fondamentale del disturbo (Wible et al., 2009).

Sono state rilevate correlazioni specifiche tra i valori di disconnessione e i sintomi specifici. Uno studio, per esempio, riporta che la disconnessione della corteccia prefrontale dorso-laterale destra è correlata positivamente con il punteggio totale registrato dal paziente sulla scala di valutazione psichiatrica breve (Wolf et al., 2009), mentre un altro riporta che la disconnessione fronto-temporale è inversamente correlata ai sintomi positivi (Rotarska-Jagiela et al., 2010).

Inoltre, una connettività aberrante è stata riportata anche in una serie di altre condizioni psichiatriche, tra cui il disturbo affettivo bipolare (Almeida et al., 2009; Sussmann et al., 2009), il disturbo dello spettro autistico (Minshew e Keller, 2010), la malattia di Alzheimer (Zhou et al., 2008a; Damoiseaux et al., 2009; Caffo et al., 2010) e la depressione (Kenny et al., 2010; Sheline et al., 2010).

Sulla base di questi dati, dunque, è chiaro che un'alterazione della connettività non rappresenta un aspetto esclusivo della schizofrenia, e soprattutto non è chiaro come differiscono le alterazioni di questa tra le diverse diagnosi psichiatriche. Per esempio, uno studio di Ongür e colleghi (2010) ha indagato l'estensione spaziale e l'attivazione funzionale all'interno del *Default Mode Network* in un gruppo di controllo, in pazienti con schizofrenia e pazienti con disturbo affettivo bipolare. Sono state riportate alterazioni della connettività in entrambi i gruppi di pazienti, rispetto al gruppo di controllo, ma in regioni distinte. Per il momento, quindi, è chiaro che tali misure non possono essere utilizzate in modo affidabile per distinguere tra controlli sani e pazienti con schizofrenia, o i suoi sottogruppi associati, ed è assolutamente necessario prestare attenzione alla sovrapposizione inter- e intra- psichiatrica delle diverse diagnosi (Petterson-Yeo et al.,

2011). Per concludere, anche da questa rassegna si può evincere che non ci sono chiare e inequivocabili alterazioni della rete in termini di connettività nella SZ, ma piuttosto una vasta gamma di reti sottilmente alterate, distribuite in tutto il cervello. Tuttavia, i dati suggeriscono che la connettività delle regioni frontali è particolarmente alterata. Gli autori ritengono che, nonostante le indagini circa questo argomento siano aumentate ad un ritmo impressionante, le future analisi beneficerebbero in modo significativo di una maggiore coesione nell'approccio adottato da diversi gruppi nello studio della connettività funzionale e strutturale nella schizofrenia.

Partendo da questa revisione della letteratura, dunque, escludendo l'indagine circa la connettività funzionale cerebrale presa *in toto*, per le limitazioni fino ad ora elencate, ciò che è stato osservato è che un tema ricorrente che risulta presente nella stragrande maggioranza degli studi è l'alterazione della connettività del *Default Mode Network* (DMN). L'obiettivo del presente lavoro di tesi è dunque quello di chiarire la direzione dell'alterata connettività in pazienti schizofrenici all'interno di questo *network*, considerando anche quelli che sono i loro sintomi, e che associazione possa sussistere tra una sintomatologia più gravemente compromessa (espressa mediante punteggi più alti alla PANSS - *Positive and Negative Symptoms Scale*) e una maggiore o minore connessione tra gli *hub* del DMN.

Nel prossimo paragrafo verrà delineato più nel dettaglio cosa si intende per DMN.

3.2. Il *Default Mode Network* (DMN)

Il *Default Mode Network* (DMN) è una rete cerebrale tra le più importanti e studiate degli ultimi anni. I primi ad introdurre il costrutto di "*Default Mode*" furono Raichle e collaboratori nel 2001 (utilizzando la PET e la fMRI), i quali notarono una serie di aree cerebrali che si attivavano contemporaneamente quando l'individuo si trovava a riposo (in *resting state*, *RS*), e che riducevano la loro attività nel momento in cui questi doveva svolgere dei compiti cognitivi.

Questo significa che, quando il nostro cervello non è focalizzato sul mondo esterno o impegnato in *task* cognitivi, si innesca una modalità di pensiero "*di default*", appunto, legata ad un'attività di introspezione, ricordi di memorie autobiografiche e pensieri rivolti al futuro (Andrews-Hanna, 2012). Il DMN, quindi, viene definito in letteratura come una rete neurale estremamente ampia, formata da varie regioni cerebrali distinte tra loro, che

sincronizzano la loro attività quando la persona si trova vigile, con gli occhi chiusi e non attivamente coinvolta in compiti specifici. L'attivazione sincronizzata del DMN è il corrispettivo neurofisiologico del pensiero umano contraddistinto dalla focalizzazione su di sé (Whitfield-Gabrieli e Ford, 2012).

Nel corso degli anni, vari studi di connettività funzionale e strutturale hanno aiutato a comprendere quali sono tutte le aree corticali e sottocorticali coinvolte nel DMN. Visto il numero di aree coinvolte e la complessità del network, il DMN è stato diviso in tre grandi sottosistemi, ognuno coinvolto in determinati processi e con le proprie aree di riferimento (Andrews-Hanna et al., 2012):

1. **Sottosistema dorso-mediale**, legato a processi di mentalizzazione e ragionamento sociale, composto da:
 - *corteccia prefrontale dorso-mediale* (dmPFC)
 - *corteccia laterale temporale* (LTC)
 - *giunzione temporo-parietale* (TPJ)
2. **Sottosistema mediale-temporale**, legato alla memoria episodica e al pensiero sul futuro, composto da:
 - *corteccia prefrontale ventro-mediale* (vmPFC)
 - *lobo parietale posteriore inferiore* (pIPL)
 - *corteccia retrospleniale* (Rsp)
 - *formazione ippocampale* (HF)
3. **Nodi della linea mediana**, legati a processi autoreferenziali e autobiografici, composti da:
 - *corteccia cingolata posteriore* (PCC)
 - *corteccia prefrontale mediale anteriore* (amPFC)

La connettività funzionale tra queste strutture è stata dimostrata non solo da studi fMRI, sia mediante metodi *seed-based* che *data-driven* (Bluhm et al., 2008), ma anche da studi elettroencefalografici. Chen e collaboratori (2008) hanno indagato, sulla base di registrazioni elettroencefalografiche, la distribuzione spaziale delle sorgenti dell'attività elettrica a riposo. Inoltre, misurando contemporaneamente con EEG e fMRI la rete funzionale, sono state trovate diverse affinità tra il segnale BOLD delle aree coinvolte e

la loro attività elettrica (Debener et al., 2005, 2006; Herrmann e Debener, 2008; Laufs, 2008).

3.2.1. Caratteristiche e funzioni del DMN

Il DMN è stato definito come una rete ad attività oscillante a bassa frequenza (minore di 0.1 Hz). Queste oscillazioni rilevate nelle componenti del DMN si estendono mettendo in collegamento (a livello funzionale) aree molto diverse tra loro. Questo dato è in linea con la letteratura esistente, la quale sostiene che le reti estese presentano oscillazioni a bassa frequenza, mentre quelle ad alta frequenza si ritrovano solitamente in strutture più piccole. Si pensa, a questo proposito, che le prime siano in grado di modulare l'attività delle seconde e di collegarle fra loro per diverse funzioni: collegamento temporale delle informazioni, coordinazione fra gruppi neuronali che lavorano spesso insieme, registrazione di pattern di attività relativi a un compito, predizioni dinamiche di attività future, collegamento fra un meccanismo di attenzione rivolto verso l'esterno e l'interno (Buzsaki e Draguhn, 2004).

È stato più volte ipotizzato il ruolo del DMN nel fenomeno dell'attenzione. Questa affermazione nasce dall'osservazione del fatto che la connettività tra le aree del DMN, durante la transizione tra stato di riposo e azione, non viene annullata completamente, ma solo ridotta e, inoltre, maggiore è l'attenzione richiesta dal compito, maggiore risulta essere la riduzione della connettività (Garrity et al., 2007; Singh e Fawcett, 2008). A questo proposito, citiamo ora alcuni studi che hanno svolto indagini circa questo fenomeno: Greicius e colleghi (2003) hanno osservato che l'attività del DMN persiste durante semplici compiti sensoriali, durante le prime fasi del sonno e talvolta anche sotto sedazione cosciente; Weissman e collaboratori (2006) hanno associato perdite di attenzione momentanee durante un compito ad un'attività persistente del DMN e ridotta in altre aree cerebrali come il giro frontale inferiore (IFG), mediale (MFG) e la corteccia cingolata anteriore (ACC); Mason e colleghi (2007) hanno studiato lo stato di '*mind wandering*', riscontrando un'associazione tra questo fenomeno e l'attività del DMN.

Il DMN può causare delle interferenze per quanto riguarda la modulazione dell'attenzione: si parla infatti di "*interferenza del DMN*". La sua attivazione spontanea a bassa frequenza interferisce con l'attenzione necessaria a svolgere un compito, portando così ad una minore abilità nell'eseguirlo e ad una *performance* peggiore (Fox et al., 2005).

In risposta a questa ipotesi, anche Gilbert e collaboratori (2007) hanno fatto notare come l'attività della mPFC fosse persistente in prove con tempi di reazione aumentati e reputarono che questo fosse dovuto a un coinvolgimento eccessivo del DMN nella risposta allo stimolo sperimentale.

Per quanto riguarda le aree coinvolte all'interno di questo *network*, si è ipotizzato in particolare che:

- la corteccia prefrontale mediale (mPFC) possa avere un ruolo nella cognizione sociale, nel monitoraggio del proprio stato interiore e nella formulazione di pensieri sugli stati psicologici altrui (Gusnard et al., 2001; Schilbach et al., 2008). Essendo connessa con strutture limbiche come l'amigdala, lo striato ventrale e l'ipotalamo, potrebbe svolgere un ruolo nel provocare i correlati visceromotori dell'informazione emozionale proveniente da stimoli interni ed esterni (Gusnard et al., 2001);
- la corteccia cingolata posteriore (PCC) sembra avere un ruolo nel campionamento continuo dell'ambiente interno ed esterno (Raichle et al., 2001) e la riduzione della sua attività durante un compito appare in grado di facilitare l'impiego di attenzione per esso. Inoltre, si è osservato che la sua attività si modifica in compiti mnemonici (Greicius et al., 2003) ed è spesso atrofica in pazienti con malattia di Alzheimer (Buckner et al., 2005) e per questo si pensa che possa essere implicata nei fenomeni di memoria;
- il precuneo è stato associato a processi introspettivi e all'elaborazione autoriferita ed emotiva e presenta un'attività ridotta quando l'attenzione è diretta ad elementi esterni (Gusnard et al., 2001).

Inoltre, si è riscontrata una presenza ridotta di attività del DMN nel bambino (Fransson et al., 2007) e anche una connettività meno estesa in bambini di 7-9 anni rispetto a quelli di 9-12 (Thomason et al., 2008). Il DMN sembra dunque avere una sua evoluzione durante lo sviluppo.

Dopo aver parlato di alcune delle sue proprietà fisiologiche, ci concentriamo ora sugli studi che si sono occupati di definire se il DMN si presenti alterato in svariate condizioni patologiche (in particolare nella schizofrenia). Tenendo presenti quelli che sono i ruoli ipotizzati della rete, si può presupporre che un suo alterato funzionamento possa avere un impatto diretto sull'attenzione, la memoria e il pensiero auto-riferito e che possa essere correlato a manifestazioni di alcune patologie psichiatriche.

3.2.2. Il DMN nella schizofrenia

La connettività funzionale allo stato di riposo del DMN è stata ampiamente studiata nella schizofrenia (Tabella 2), utilizzando sia approcci *seed-based* che ICA.

Study	Sample Size (NC/SZ)	Connectivity Method	Findings (Schizophrenia Compared to Healthy Controls)
Bluhm <i>et al.</i> , 2007 [38]	17/17 (Paranoid)	Seed-Based (PCC)	↓ PCC connectivity with medial prefrontal, lateral parietal, and cerebellum
Zhou <i>et al.</i> , 2007 [44]	18/18 (Paranoid)	Seed-Based (DMN ROIs)	↑ Correlation within DMN ROIs
Jafri <i>et al.</i> , 2008 [45]	25/29	ICA	↑ Correlation of the DMN component with other network components
Whitfield-Gabrieli <i>et al.</i> , 2009 [43]	13/13 (Early Phase)	Seed-Based (mPFC, PCC, LP)	↑ mPFC and PCC connectivity; ↓ Anti-correlation with dlPFC
Mannell <i>et al.</i> , 2010 [48]	16/16	Seed-Based (PCC, ACC); ICA	↑ Posterior (PCC) DMN connectivity; ↓ Anterior (ACC) DMN connectivity
Skudlarski <i>et al.</i> , 2010 [46]	27/27	K-Means Clustering (28 ROIs)	↑ DMN connectivity
Salvador <i>et al.</i> , 2010 [41]	40/40 (Chronic)	Seed-Based (90 ROIs)	↑ Medial/orbital frontal connectivity with basal ganglia, insula, and prefrontal cortex
Rotarska-Jagiela <i>et al.</i> , 2010 [40]	16/16 (Paranoid)	ICA	↓ DMN connectivity in PCC and hippocampus
Ongur <i>et al.</i> , 2010 [49]	15/14	ICA	↑ DMN connectivity in prefrontal cortex and basal ganglia; ↓ DMN connectivity in ACC
Woodward <i>et al.</i> , 2011 [42]	61/42	Seed-Based (PCC)	↑ PCC connectivity with prefrontal cortex and lateral temporal cortex
Chai <i>et al.</i> , 2011 [47]	15/16 (Chronic)	Seed-Based (mPFC)	↓ Anti-correlation between mPFC and dlPFC
Camchong <i>et al.</i> , 2011 [39]	29/29 (Chronic)	ICA	↓ Connectivity in mPFC and ACC
Wolf <i>et al.</i> , 2011 [37]	10/14 (Tx Refractory)	ICA	• No differences
Mingoia <i>et al.</i> , 2012 [50]	25/25	ICA	↑ Inferior frontal and temporal gyrus, frontal polar cortex; ↓ Medial and superior frontal cortex

Tabella 2: Panoramica di alcuni studi fMRI condotti in condizione di riposo (*resting-state*) del *Default Mode Network* nella schizofrenia (Fonte: Karbasforoushan *et al.*, 2012).

La maggior parte degli studi ha trovato un'alterazione della connettività funzionale a riposo del DMN nella schizofrenia. I risultati, tuttavia, sono variabili: è stata riscontrata sia un'ipoconnettività, un'iperconnettività e un aumento della connettività tra DMN e regioni cerebrali non coinvolte in questo *network*. Bluhm e colleghi (2007), utilizzando un approccio *seed-based*, hanno rilevato una riduzione della connettività nella schizofrenia della corteccia cingolata posteriore con il parietale laterale, la PFC mediale, il precuneo e il cervelletto. Successivamente altri studi (Camchong *et al.*, 2011; Rotarska-Jagiela *et al.*, 2010) hanno trovato un'associazione tra la ridotta connettività funzionale all'interno del cingolo posteriore e della PFC mediale e il deterioramento cognitivo.

Whitfield-Gabrieli e colleghi (2009) hanno invece riportato un aumento della connettività del DMN all'interno del PFC mediale e del PCC e una ridotta anti-correlazione tra il PFC mediale e il PFC dorsolaterale nella schizofrenia durante i blocchi di stato di riposo di un compito di memoria di lavoro. Numerose ricerche si sono trovate in contrasto, dunque,

con gli studi che riportano una ridotta connettività all'interno del DMN, riscontrando invece una maggiore connettività funzionale (Figura 13) all'interno del DMN o ridotte anti-correlazioni tra DMN e regioni cerebrali non-DMN.

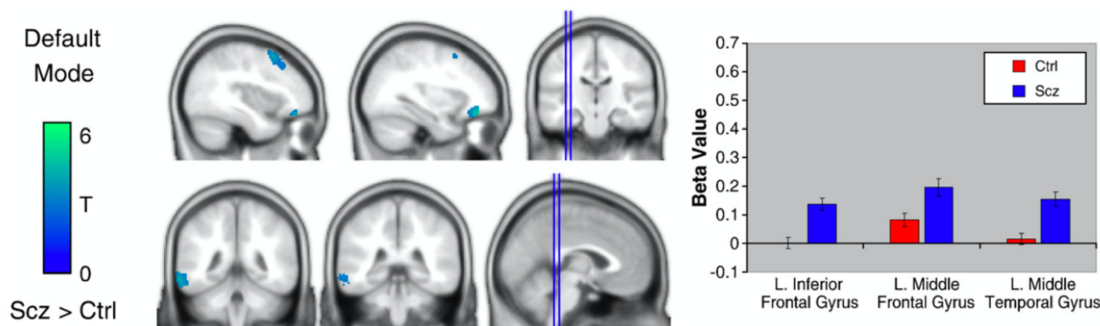


Figura 13: Differenze di connettività funzionale nello stato di riposo tra pazienti schizofrenici e adulti sani di controllo. Rispetto ai partecipanti di controllo, i pazienti hanno dimostrato una maggiore connettività tra la ROI del *seed* PCC e il giro frontale inferiore sinistro, il giro frontale medio sinistro e il giro temporale medio sinistro. Abbreviazioni: Ctr = Gruppo di controllo; L = Sinistra; R = Destra; Scz = gruppo schizofrenico (Fonte: adattato da Woodward et al., 2011).

Diversi autori si sono inoltre occupati di indagare le correlazioni tra la connettività funzionale e i sintomi clinici del disturbo. In particolare, un'iperconnettività è stata associata a sintomi clinici (positivi e negativi) peggiori (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Altre ricerche, condotte mediante un approccio *seed-based*, hanno indagato la relazione tra connettività funzionale delle reti uditive/linguistiche e le allucinazioni uditive (AVH). È stato trovato che la connettività funzionale tra la giunzione temporo-parietale sinistra (TPJ) e l'omologo destro dell'area di Broca era ridotta nei pazienti con AVH resistente ai farmaci. Inoltre, la connettività ridotta tra il TPJ sinistro e il cingolo anteriore bilaterale era associata ad un'AVH più grave (Vercammen et al., 2010). Risultati simili sono stati trovati anche utilizzando un approccio ICA: la connettività del cingolo anteriore con la rete fronto-parietale sinistra (che includeva il TPJ) era ridotta nella schizofrenia e associata alla gravità dell'AVH (Wolf et al., 2009).

È dunque comprensibile ipotizzare da questi risultati, che hanno impiegato due metodologie di analisi differenti, che la connettività funzionale delle reti di elaborazione uditiva/linguistica è alterata nella schizofrenia, e correlata alla gravità dell'AVH. Inoltre, questi risultati combinati suggeriscono un ruolo del cingolato anteriore, che sappiamo svolgere un ruolo fondamentale nel controllo cognitivo (Carter et al., 2007). Per questo alcuni ricercatori hanno spiegato la disconnessione tra il pensiero verbale e il controllo cosciente come conseguenza di una perdita di connettività funzionale del cingolo

anteriore con la corteccia temporale posteriore (Vercammen et al., 2010; Craig et al., 2010).

Altre aree che si è ipotizzato essere associate alla sintomatologia del disturbo schizofrenico sono i gangli della base e il putamen. Per quanto riguarda il putamen, la sua coerenza funzionale risulta correlata positivamente alla gravità dei sintomi positivi durante la psicosi. Inoltre, nella loro metanalisi, Howes e collaboratori (2012) hanno osservato livelli aumentati di dopamina nella schizofrenia principalmente nel putamen (Howes et al., 2012). Sorg e colleghi (2012), basandosi sulla conoscenza del legame tra un'alterazione dei livelli di dopamina e i sintomi positivi della psicosi, si sono concentrati invece sulla relazione tra questi ultimi e la connettività funzionale dello stato di riposo all'interno dei gangli della base durante le fasi di esacerbazione e remissione della malattia acuta: hanno scoperto che la coerenza funzionale nei gangli della base è aumentata nei pazienti schizofrenici che vivono un episodio psicotico acuto.

Per quanto riguarda l'aspetto strutturale del DMN, esso sembra essere ingrandito nella schizofrenia: entrambi gli approcci – *seed-based* e ICA – hanno riscontrato un'espansione del *network* fino ad includere regioni della PFC laterale, della PFC orbitale e del lobo temporale laterale che normalmente non sono considerate parte della DMN, o sono solo debolmente connesse ad essa (Woodward et al., 2011). Quest'espansione suggerisce che l'eziologia della schizofrenia può interrompere i normali processi di integrazione e segregazione della rete che si verificano durante la maturazione del cervello. A riprova di questa corrispondenza, le attivazioni nelle aree coinvolte sono state anche confrontate con le connessioni strutturali presenti in una corteccia di macaco, individuando relazioni funzione-struttura su più livelli (Honey et al., 2007).

3.2.3. DMN e la rete '*task-positiva*'

Mediante l'analisi in condizione di riposo dell'attività cerebrale, sono state trovate delle aree che vengono attivate in modo specifico nel momento in cui si deve svolgere un'attività finalizzata, contrariamente al DMN. Queste aree, che includono la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC), parietale inferiore (IPC), e l'area motoria supplementare (SMA), costituiscono la cosiddetta rete '*task-positiva*'. In particolare, queste aree si attiverebbero nel momento in cui vi è uno stato di allerta aumentata, o per

prepararsi ad una risposta comportamentale agli stimoli (Fox et al., 2005; Fransson et al., 2007; Sonuga-Barke e Castellanos, 2007).

L'interazione tra il DMN e il *network* task-positivo è stata a lungo studiata per comprendere quale potesse essere il legame tra questi due, poiché presentano serie temporali ad andamento opposto nel tempo, e l'attivazione di una delle due reti riduce quella dell'altra. Secondo alcuni studi (Fox et al., 2005; Fransson, 2007), l'attività del *network* task-positivo può rappresentare l'attenzione rivolta ad elementi esterni durante il riposo, così da essere preparati ad un evento inaspettato, che potrebbe accadere. Dunque, pare esserci una transizione continua a bassa frequenza (un sistema di *feed-back* tra le due reti) tra uno stato in cui l'attenzione viene rivolta verso l'esterno e uno in cui ci si concentra sui propri processi cognitivi, in modo che all'individuo sia garantito di poter reagire agli eventi nonostante le sue elaborazioni mentali.

Ci si è concentrati sulle reti DMN e *task-positiva* mediante studi di *neuroimaging* funzionale in stato di riposo: risulta esserci un'elevata connettività tra le due (Fox et al., 2005; Fransson, 2007; Greicius et al., 2003); in particolare, queste due reti sono complessivamente correlate negativamente tra loro (Figura 14).

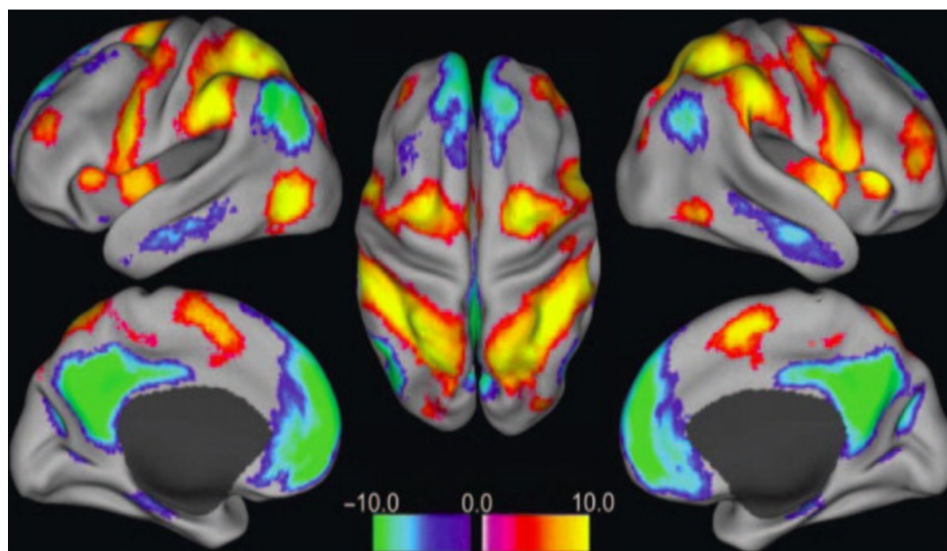


Figura 14: mediante l'analisi della connettività funzionale a riposo, sono rappresentate le reti *task-positiva* e DMN. I colori caldi mostrano le regioni correlate con i *seed* positivi all'attività *task-related* o correlate negativamente con i *seed* propri del DMN. I colori freddi mostrano le regioni correlate con i *seed* del DMN o correlate negativamente con i *seed* per l'attività *task-positiva* (Fonte: adattato da Fox et al., 2005).

3.3. Il metodo fMRI

Come abbiamo già detto più volte nel corso dei precedenti capitoli, il metodo della risonanza magnetica funzionale risulta particolarmente utile e proficuo per studiare

l'attività neurale. In particolar modo, poiché l'obiettivo di questo elaborato è quello di indagare l'attività neurale del DMN, ovvero quella modalità di pensiero '*di default*', sembra non esserci metodo migliore che uno studio fMRI proprio in condizione di riposo, ovvero sia che consenta di rilevare l'attività neurale di un individuo a riposo; dunque, non impegnato in compiti cognitivi e che non stia prestando attenzione ad elementi esterni.

Il vantaggio forse più evidente della fMRI a riposo, rispetto ad un *imaging* convenzionale basato sul compito, è l'evitamento di confusioni date dalle prestazioni del compito. Infatti, è possibile che a volte pazienti con disturbi psichici non svolgano il compito così come i partecipanti di controllo, ovvero che non prestino particolare attenzione e si comportino in modo casuale. In queste circostanze, le differenze di gruppo osservate nell'attività cerebrale hanno poco valore per svelare la neurobiologia sottostante al disturbo. Inoltre, per condurre uno studio talvolta si costruiscono dei gruppi scelti selettivamente in relazione alla *performance*. Dunque, se per esempio si sta conducendo uno studio circa la schizofrenia, si reclutano dei pazienti che, per definizione, non sono cognitivamente compromessi, almeno sul compito che verrà svolto. Da questo scaturisce quello che è un problema di generalizzabilità dei risultati ottenuti, ovvero che non possono essere estesi alla più ampia popolazione di pazienti schizofrenici (dato che la maggior parte di questi dimostra almeno un certo grado di deterioramento cognitivo). La fMRI a riposo evita questa confusione, dal momento che non c'è un compito: anche più pazienti possono essere sottoposti ad un'analisi, e c'è maggior probabilità di ottenere dei risultati estendibili alla popolazione di individui con schizofrenia.

Inoltre, a differenza della PET, la MRI è tendenzialmente considerata innocua per la persona, dal momento che non viene sottoposta a radiazioni ionizzanti. Questo dato, in aggiunta ad una migliore risoluzione temporale, fa sì che questa metodologia di analisi sia generalmente la prediletta per gli studi di connettività cerebrale. Gli svantaggi che si possono riscontrare rimangono, dunque, costi elevati e tempi più lunghi per l'acquisizione delle immagini (Karbasforoushan e Woodward, 2012).

CAPITOLO 4: STUDIO fMRI IN CONDIZIONE DI RIPOSO

4.1. Obiettivi

Come abbiamo detto nel capitolo precedente, l'ipotesi della disconnessione o dismetria cognitiva (Andreasen, 1998) risulta essere ad oggi una tra le più esplicative per comprendere l'eterogeneità della schizofrenia e sviluppare così potenziali *driver* di trattamento. Tuttavia, sebbene vi siano numerose ricerche recenti che si sono focalizzate sulla connettività intra e inter-*network* presente in questa patologia, poche conclusioni chiare e certe sono state tratte, a causa di diversi fattori di confusione che hanno portato ad un'ampia variabilità tra i risultati. L'obiettivo di questo studio è pertanto quello di indagare la direzione dell'alterata connettività in pazienti schizofrenici all'interno di un particolare *network*, il *Default Mode Network* (DMN), considerando anche quelli che sono i loro sintomi, e che associazione possa sussistere tra una sintomatologia più gravemente compromessa (espressa mediante punteggi più alti alla PANSS - *Positive and Negative Symptoms Scale*; Kay et al., 1987) e una maggiore o minore connessione tra gli *hub* del DMN. Sono state pertanto analizzate le differenze tra controlli sani e pazienti schizofrenici a livello di connettività all'interno di questo network in condizione di riposo (*resting state*), mediante l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI). Gli studi di fMRI in stato di riposo tipicamente esaminano la connettività funzionale basata sulla coerenza temporale (ovverosia la correlazione) del segnale fMRI BOLD tra le regioni del cervello. Poiché molti fattori non neuronali contribuiscono a questo segnale (come, per esempio, i movimenti della testa o alcuni artefatti fisiologici, tra cui la respirazione) è necessario eliminarli o ridurre la loro influenza il più possibile. L'attività neuronale in *resting state* appare organizzata in *pattern* coerenti di attività che vengono definiti '*resting state network*' (Fox et al., 2007). In particolare, in questo progetto di ricerca, abbiamo deciso di adottare un approccio *seed-based* per indagare la connettività tra i principali *hub* del DMN. L'approccio *seed-based* consiste nell'estrazione del segnale del corso temporale BOLD da una ROI (regione d'interesse) stabilita a priori, o un insieme di ROI, e la correlazione del corso temporale del *seed* con i corsi temporali di ogni voxel nel cervello. Questo metodo porta alla creazione di mappe statistiche che mostrano la forza della connettività (ovvero la correlazione) tra il *seed* e ogni voxel nel cervello (Karbasforoushan, 2012).

Inizialmente abbiamo fatto un confronto tra un gruppo dei controlli sani (CS) e un gruppo dei pazienti schizofrenici (SCZ); successivamente quest'ultimo gruppo è stato suddiviso in due sottogruppi: *pazienti con allucinazioni uditive* (SCZ-AVH, Auditory Verbal Hallucinations) e *pazienti senza allucinazioni uditive* (SCZ-nAVH, non-Auditory Verbal Hallucinations) per indagare se vi fossero differenze statisticamente significative tra questi.

In particolare, ci aspettavamo che:

- Il gruppo di pazienti schizofrenici (SCZ) mostrasse una connettività alterata rispetto al gruppo dei controlli sani;
- I pazienti con allucinazioni uditive (SCZ-AVH), dunque con una sintomatologia positiva più gravemente compromessa, mostrassero una maggiore alterazione della connettività rispetto ai pazienti senza fenomeni allucinatori (SCZ-nAVH).

Abbiamo deciso di considerare un aspetto peculiare della schizofrenia, ovvero i fenomeni allucinatori, creando due sottogruppi all'interno del gruppo intero dei pazienti per cercare di controllare l'eterogeneità della sintomatologia, ed avere gruppi più omogenei e una minore variabilità, cosicché la varianza tipica del disturbo non mascherasse possibili differenze all'interno del gruppo clinico. Inoltre, il confronto diretto tra due gruppi clinici che si distinguono per la presenza di un sintomo (AVH), ma che condividono diagnosi e trattamento farmacologico, permette di ottenere una condizione più controllata, piuttosto che confrontare un campione clinico sottoposto a trattamento farmacologico continuativo con un gruppo di adulti sani, non trattati farmacologicamente.

4.2. Metodo

4.2.1. Partecipanti

SchizConnect (<http://schizconnect.org>) è un *database* virtuale pubblico per la ricerca e il *download* di dati di *neuroimmagine* su pazienti affetti da schizofrenia e adulti sani (come gruppo di controllo), del quale ci siamo serviti per ottenere i dati fMRI al fine di condurre il presente studio. La piattaforma *SchizConnect* combina al suo interno dati di neuroimmagine provenienti da più *database*, tra loro eterogenei, tra cui: *Functional Biomedical Informatics Research Network (FBIRN)*, *COINS (COBRE-Center of Biomedical Research Excellence-, MCIC)*, *XNAT Central*, *NUNDA* e *NU REDCap*.

La presente eterogeneità dei dati (provenienti da diversi *database*) permette di realizzare studi su larga scala con *set* di dati numerosi (altrimenti difficili da reperire), consentendo così ai ricercatori di effettuare un'analisi dei dati *multi-sito, multidimensionale e multimodale*.

Per ottenere il campione seguente, cosicché rispondesse a determinati prerequisiti, abbiamo inserito all'interno della piattaforma una '*query*', ovvero una richiesta. I particolari prerequisiti sono stati: 1. Disponibilità di immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI) in condizione di *resting state* con risonanza magnetica a 3 Tesla, sia per i controlli sani che per i pazienti con schizofrenia; 2. Disponibilità di immagini T1 di *risonanza magnetica strutturale* (MRI); 3. Disponibilità della *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al., 1987) per i pazienti, al fine di estrarre, in particolare, i dati delle sotto-scale P1 (deliri), P2 (disorganizzazione concettuale), P3 (allucinazioni), N1 (appiattimento affettivo) e N2 (ritiro emotivo) creando così, all'interno del campione dei pazienti, due gruppi mutualmente escludentesi: ***pazienti con allucinazioni uditive e pazienti senza allucinazioni***. Attraverso questa specifica '*query*' abbiamo ottenuto un *set* di dati resi disponibili dal progetto *Center for Biomedical Research Excellence (COBRE)*. All'interno del progetto sono principalmente coinvolti pazienti provenienti dall'*UNM Psychiatric Center* e dal *Raymond G. Murphy Veterans Affairs Medical Center*, e da altre cliniche psichiatriche nell'area metropolitana di *Albuquerque* (USA). I pazienti sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri: *diagnosi di schizofrenia* (confermata dalla valutazione di due diversi psichiatri tramite l'intervista clinica strutturata per i disturbi dell'asse I del DSM-IV (*Structured Clinical Interview, SCID*) (First et al., 1995); *stabilità clinica* (valutata sia per i 3 mesi antecedenti alla sperimentazione, sia contemporaneamente alle sessioni fMRI) ed età compresa tra i 18 e i 65 anni. Questi ultimi presentavano inoltre un livello di istruzione inferiore rispetto ai controlli, descritti di seguito.

Anche i partecipanti sani sono stati reclutati ad Albuquerque e successivamente sottoposti alla *SCID-Non Patient* per escludere la presenza di disturbi dell'Asse I (First et al., 1995).

Dunque, sono stati esclusi gli individui con:

- un disturbo psichiatrico attuale o pregresso;
- trauma cranico (con perdita di coscienza superiore a 5 minuti);

- storia recente di abuso o dipendenza da sostanze, depressione o uso di antidepressivi negli ultimi 6 mesi;
- storia di un disturbo psicotico in un parente di primo grado.

I partecipanti dello studio non idonei per ulteriori analisi sono stati esclusi esaminando visivamente le immagini strutturali e di *resting state*. Ciascun soggetto coinvolto nel progetto *COBRE* ha fornito il consenso informato in forma scritta. Tutti i dati sono stati scaricati mediante *Collaborative Informatics and Neuroimaging Suite Data Exchange (COINS)*; <http://coins.mrn.org/dx>, e la raccolta dei dati è stata eseguita presso il *Mind Research Network* e finanziata dal *Center of Biomedical Research Excellence (COBRE)*, previa concessione 5P20RR021938/P20GM103472 dall'NIH al Dr. Vince Calhoun. Prima dell'accesso tutti i dati sono stati resi anonimi, così da proteggere la privacy dei partecipanti. Abbiamo quindi ottenuto le immagini complete di 74 pazienti schizofrenici e 91 adulti di controllo sani (tutti appartenenti al progetto *COBRE*). Successivamente, secondo criteri di *età* e *genere*, abbiamo appaiato uno ad uno ogni singolo paziente schizofrenico con un individuo del gruppo di controllo (adulti sani), ottenendo così un campione finale con 74 **individui di controllo sani** (CS), di cui 54 maschi e 20 femmine, con età compresa tra 18 e 65 anni (media 38.1 ± 12.4 anni) e 74 **pazienti schizofrenici** (SCZ), di cui 60 maschi e 14 femmine, con un'età compresa tra 19 anni e 64 anni (media 37.43 ± 14 anni). Il gruppo dei 74 pazienti affetti da schizofrenia è stato successivamente scomposto in due sottogruppi, in relazione alla presenza o meno di allucinazioni uditive, secondo i seguenti criteri: un punteggio >3 nella sottoscala P3 della PANSS (che valuta la presenza di allucinazioni uditive) oppure un valore 33.5 risultante dalla media tra il punteggio alla sotto-scala P1, che valuta la presenza di deliri, e la sottoscala P3, relativa alle allucinazioni. Sono stati quindi assegnati 37 pazienti al gruppo **senza allucinazioni uditive** (nAVH) e 37 pazienti a quello **con allucinazioni uditive** (AVH). Abbiamo calcolato la connettività *seed-based* (utilizzando i 4 *seed* caratteristici del DMN) nei due gruppi (SCZ e controlli sani), e successivamente nei sottogruppi AVH e nAVH. Per quanto riguardava i pazienti schizofrenici è stata inoltre eseguita un'analisi di correlazione tra la connettività nodo per nodo e la gravità dei sintomi clinici.

4.2.2. *Acquisizione immagini*

Le immagini sono state acquisite attraverso uno scanner *MR Siemens 3- Tesla* (Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) utilizzando una bobina principale a 12 canali (Aine, 2017). È stata ricavata un'immagine *eco-scout* a gradiente sagittale attraverso la linea mediana per ottenere delle 'fette' dell'immagine che fossero assiali, oblique e parallele alla linea della commissura anteriore-posteriore (AC-PC). Sono state utilizzate fette oblique per ridurre al minimo l'artefatto di suscettibilità orbitofrontale (Deichmann et al., 2003).

Le immagini ad alta risoluzione pesate in T1 sono state acquisite con una sequenza *MPRAGE multi-eco* a 5 eco in base ai seguenti parametri: **TE** (*echo times*) = 1.64, 3.5, 5.36, 7.22, 9.08 ms, **TR** (*repetition time*) = 2.53 s, **TI** (*inversion time*) = 1.2 s, flip angle, 7°, *number of excitations* (NEX) = 1, *slice thickness* = 1 mm, *FOV* (field of view) = 256 mm, *risoluzione* = 256 × 256. Tutti i dati fMRI sono stati raccolti utilizzando una sequenza di impulsi *single-shot*, *gradiente echoplanar with lipid suppression* **TR** = 2000 ms; **TE** = 29 ms; *flip angle* = 75°; *FOV* = 240 mm; *matrix size* = 64 × 64; 33 fette; *voxel size*: 3.75 × 3.75 × 4.55 mm. La prima immagine di ogni *slot* è stata eliminata per tenere conto degli effetti dell'equilibrio T1. I parametri di scansione sono descritti in dettaglio al seguente link: http://schizconnect.org/uploads/data_instruction/pdf/2/COBRE_Scan_Information.pdf.

4.2.3. *Pre-processing dei dati fMRI*

I dati fMRI sono stati pre-elaborati mediante una *pipeline automatizzata*, sviluppata utilizzando lo *Statistical Parametric Mapping* (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>). Sono state utilizzate procedure standard per l'analisi di connettività funzionale, inclusa la correzione del movimento della testa, la registrazione dell'anatomia cerebrale, il filtraggio passa-banda (0,01-0,1 Hz), la regressione della sostanza bianca, del liquido cerebrospinale e dei segnali globali, e lo *smoothing* spaziale a 6 mm di FWHM (*full width half maximum*) (Mantini et al., 2013; Marino et al., 2019; Gavrilescu et al., 2008).

Le regioni di interesse (ROI) sono state selezionate utilizzando la mappa spaziale DMN riportata da Samogin e colleghi (2019). Nello specifico, abbiamo definito le coordinate MNI per le seguenti quattro regioni del cervello: PFC, PCC, LANG e RANG, nonché

quelle regioni principalmente riportate in letteratura come appartenenti al DMN (Buckner et al., 2008; Mantini e Vanduffel, 2013; Damoiseaux et al., 2006).

Le coordinate del *seed* sono state proiettate nello spazio MR individuale e attorno a ciascuna coordinata è stata definita una ROI sferica, con un raggio di 6 mm.

Abbiamo applicato l'analisi delle componenti principali (PCA) sui percorsi temporali di tutti i voxel inclusi nella ROI sferica. La prima componente principale è stata considerata rappresentativa dell'attività nell'intera ROI, piuttosto che la media dei suoi voxel temporali, mirando alla riduzione degli effetti di dispersione spaziale (Chang et al., 2015; Gao et al., 2013). Le mappe di connettività fMRI sono state calcolate correlando l'andamento temporale fMRI della ROI del seme con l'andamento temporale di tutti i voxel nella materia grigia. Le mappe di connettività fMRI di ciascun individuo sono state quindi registrate nello spazio MNI (nativo) ed è stata ottenuta una mappa di connettività a livello di gruppo eseguendo un *one sample t-test* a un campione.

Il valore FDR q è stato calcolato per tenere conto di confronti multipli e la soglia di significatività è stato impostata su $q < 0.05$.

4.3. Risultati

Nel presente capitolo descriveremo i risultati che sono stati ottenuti dalle analisi di connettività *seed-based* condotte mediante la *pipeline* precedentemente descritta.

Per quanto riguarda la prima analisi condotta, è stato considerato il campione intero di controlli sani (74) e pazienti SCZ (74) per i quali sono state ricavate delle matrici di connettività 4x4, in cui le regioni considerate sono, partendo dall'alto verso il basso, e da sinistra verso destra, lANG, rANG, PCC, e MPFC. In particolare, in **Figura 15** possiamo osservare le matrici di connettività di gruppo ottenute per i *controlli sani* e in **Figura 16** quelle dei *pazienti schizofrenici*.

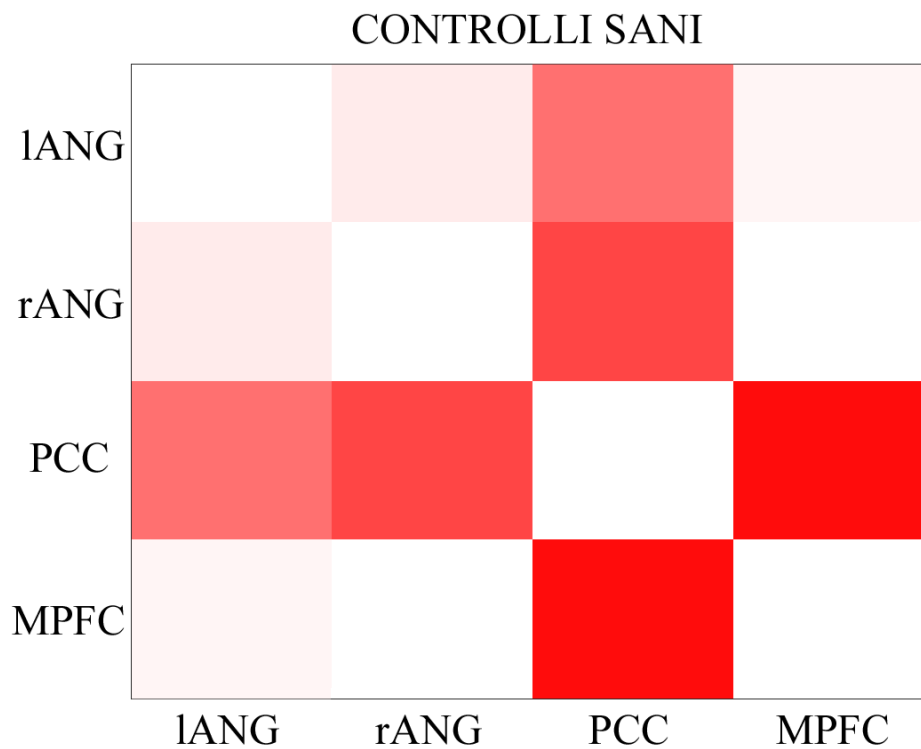


Figura 15: Matrice di connettività tra gli *hub* lANG, rANG, PCC, e MPFC per controlli sani.

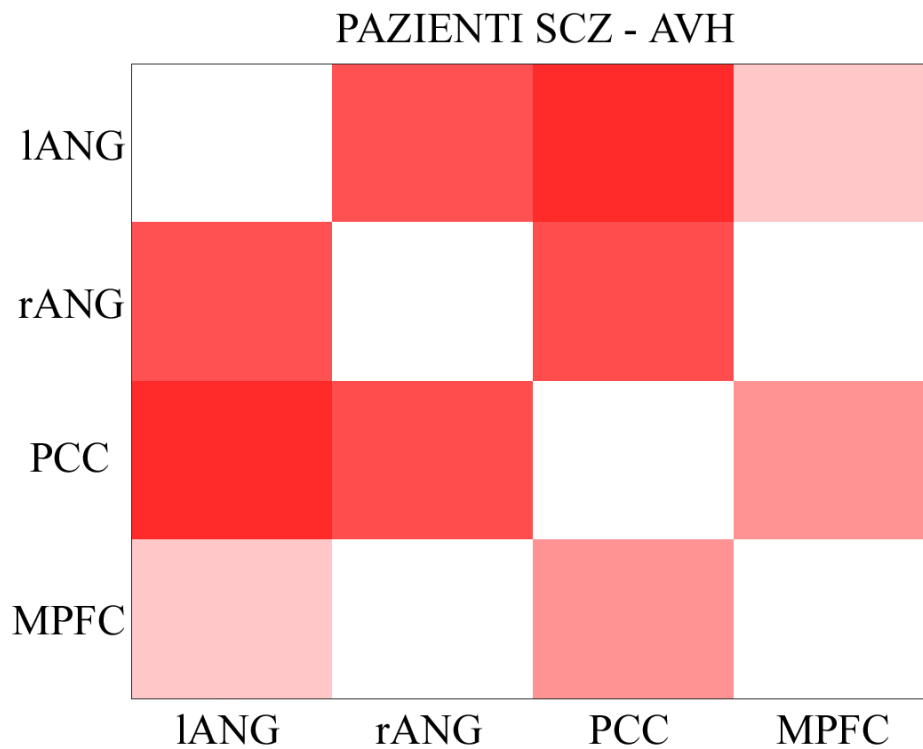


Figura 16: Matrice di connettività tra gli *hub* lANG, rANG, PCC, e MPFC per pazienti schizofrenici.

Osservando queste figure si può notare che le intensità (dove il colore bianco corrisponde a 0 e il colore rosso a 6) tra i due gruppi, a livello di correlazione, sono abbastanza simili. Mediante un *t-test* sono state dunque confrontate le matrici di connettività dei due gruppi per verificare se ci fossero o meno differenze significative. Da questo confronto, come possiamo vedere in **Figura 17**, sebbene vi siano delle differenze in alcuni *seed*, non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

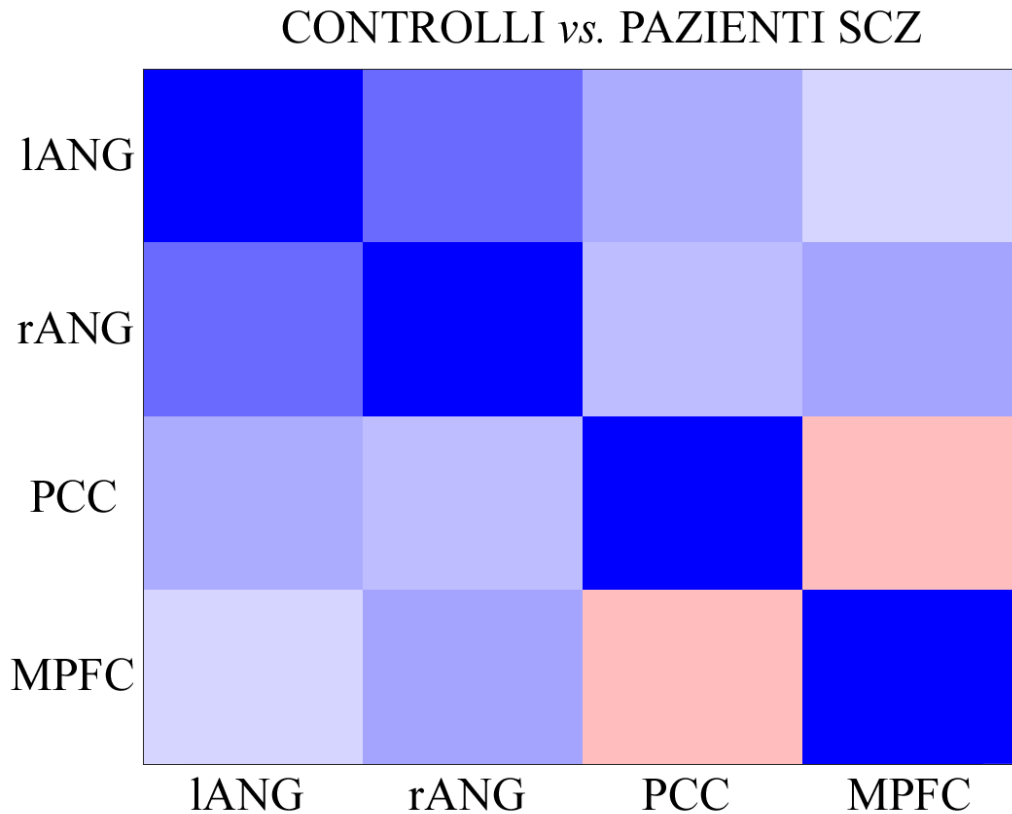


Figura 17: Confronto tra le matrici di connettività tra controlli sani e SCZ, dove rosso e blu indicano rispettivamente che la connettività è maggiore in un gruppo rispetto che nell'altro.

Si è inoltre eseguita un'ulteriore indagine per verificare se vi fossero delle differenze a livello di connettività tra gli *hub* all'interno del gruppo dei pazienti schizofrenici, dividendo questi ultimi in due sottogruppi: pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (AVH) e pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (nAVH). Anche in questo caso abbiamo ottenuto delle matrici di connettività 4x4, considerando le regioni lANG, rANG, PCC, e MPFC.

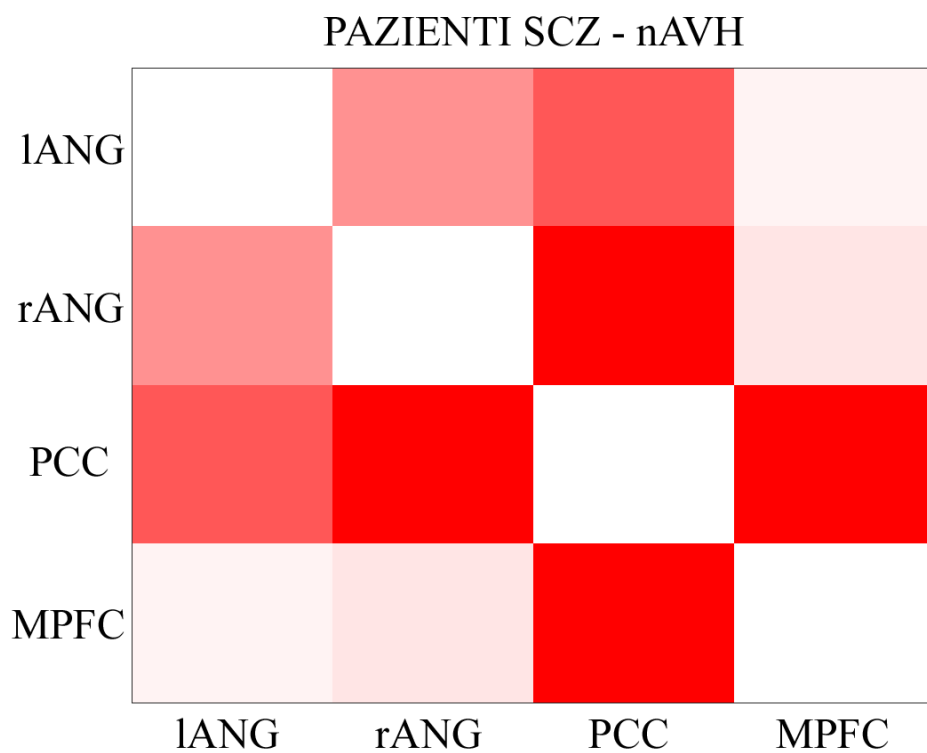


Figura 18: Matrice di connettività per il sottogruppo di pazienti nAVH.

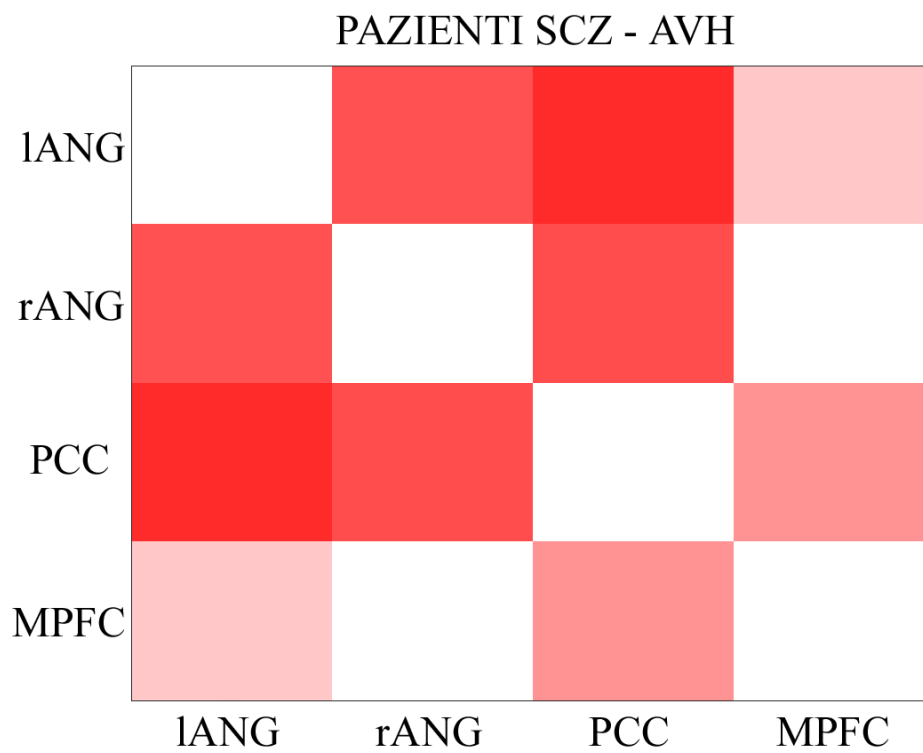


Figura 19: Matrice di connettività per il sottogruppo di pazienti AVH.

Come per il confronto precedente, anche in questo caso è stato effettuato un *t-test* e non sono emerse differenze significative tra i due gruppi (**Figura 20**).

PAZIENTI SCZ - nAVH vs. PAZIENTI SCZ - AVH

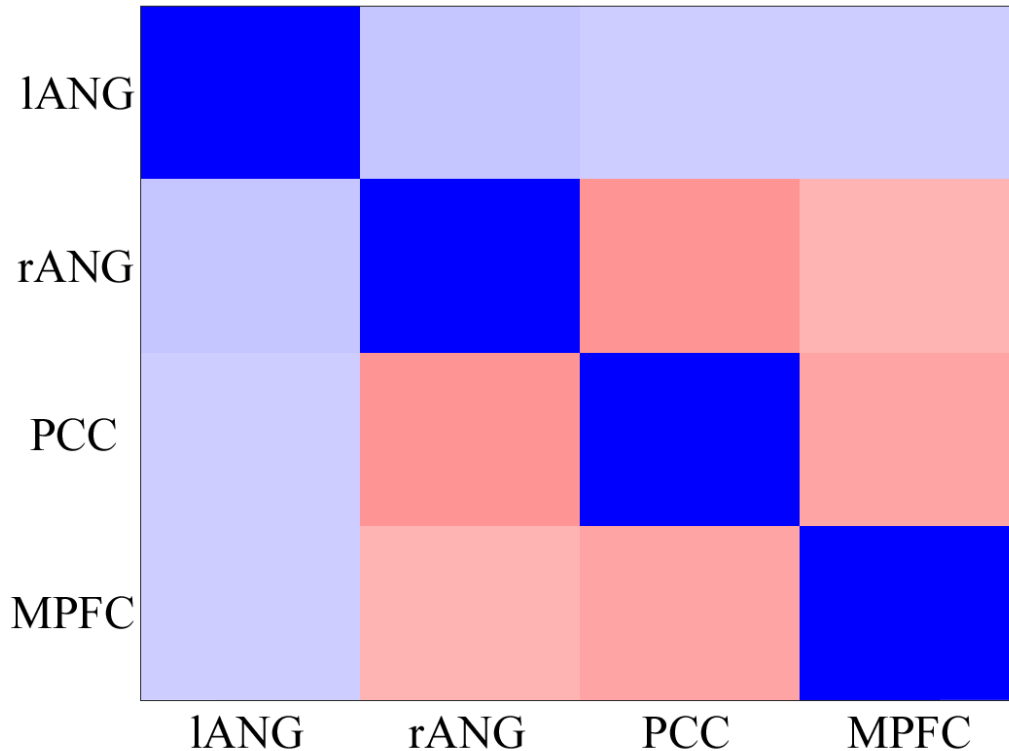


Figura 20: Confronto delle matrici di connettività tra il sottogruppo di pazienti AVH e nAVH.

Per quanto riguarda i pazienti schizofrenici, abbiamo inoltre svolto un'analisi di correlazione considerando il gruppo dei pazienti preso per intero e i rispettivi valori alle scale cliniche. Sono emerse due correlazioni significative, entrambe negative. La prima ($r = -0.25$, $p = 0.03$) rivela un'associazione tra la connettività rANG-MPFC e i punteggi relativi all'*item* P1 della PANSS, che si riferisce alla presenza e alla gravità dei deliri (**Figura 21**): in altre parole, tanto minore la connettività tra i nodi r-ANG e mPFC, tanto più gravi sono i sintomi deliranti.

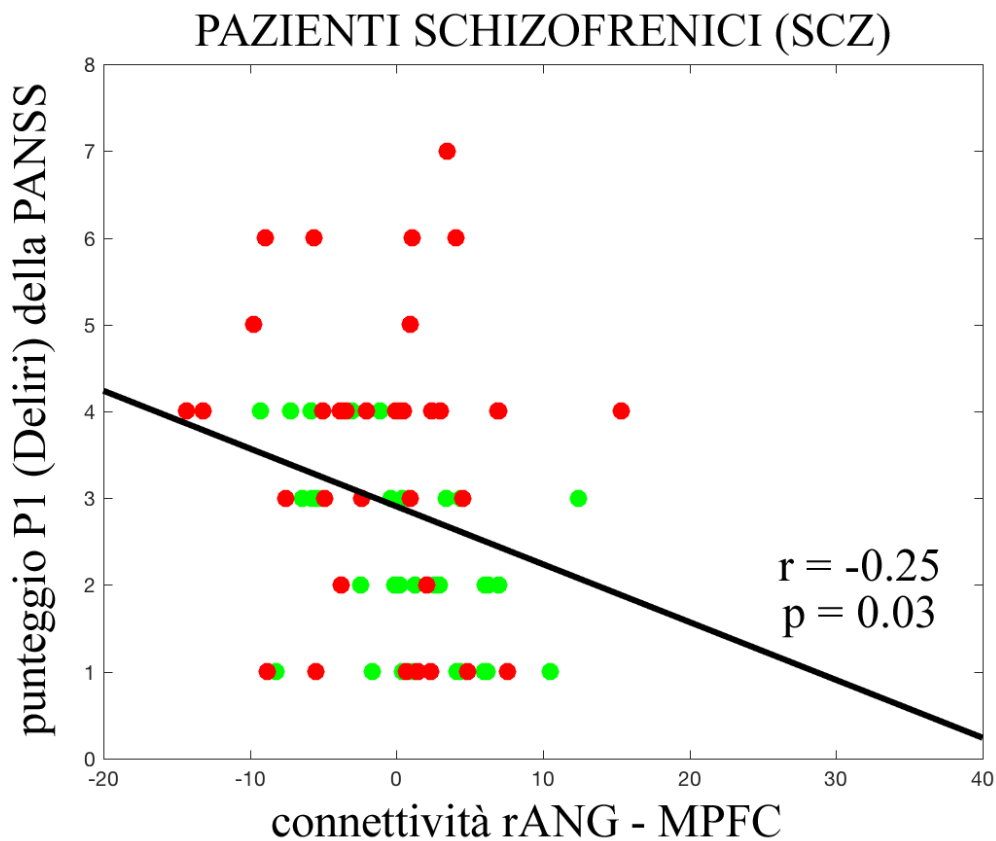


Figura 21: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando l'intero gruppo dei pazienti schizofrenici. I pallini verdi rappresentano i pazienti nAVH, mentre i pallini rossi i pazienti AVH. È stata trovata una correlazione negativa significativa di -0.25 ($p=0.03$) per P1 (deliri) con la connettività tra rANG e mPFC.

L'altra correlazione ($r = -0.28$, $p = 0.018$) permette di associare, invece, la connettività lANG-MPFC e i punteggi relativi all'*item* N2 della PANSS, che si riferisce alla presenza e alla gravità dell'*emotional withdrawal* (**Figura 22**). In altre parole, tanto minore la connettività tra i nodi lANG e mPFC, tanto più gravi risulta il ritiro emozionale che caratterizza, in genere, i pazienti con quadri sindromici prevalentemente negativi.

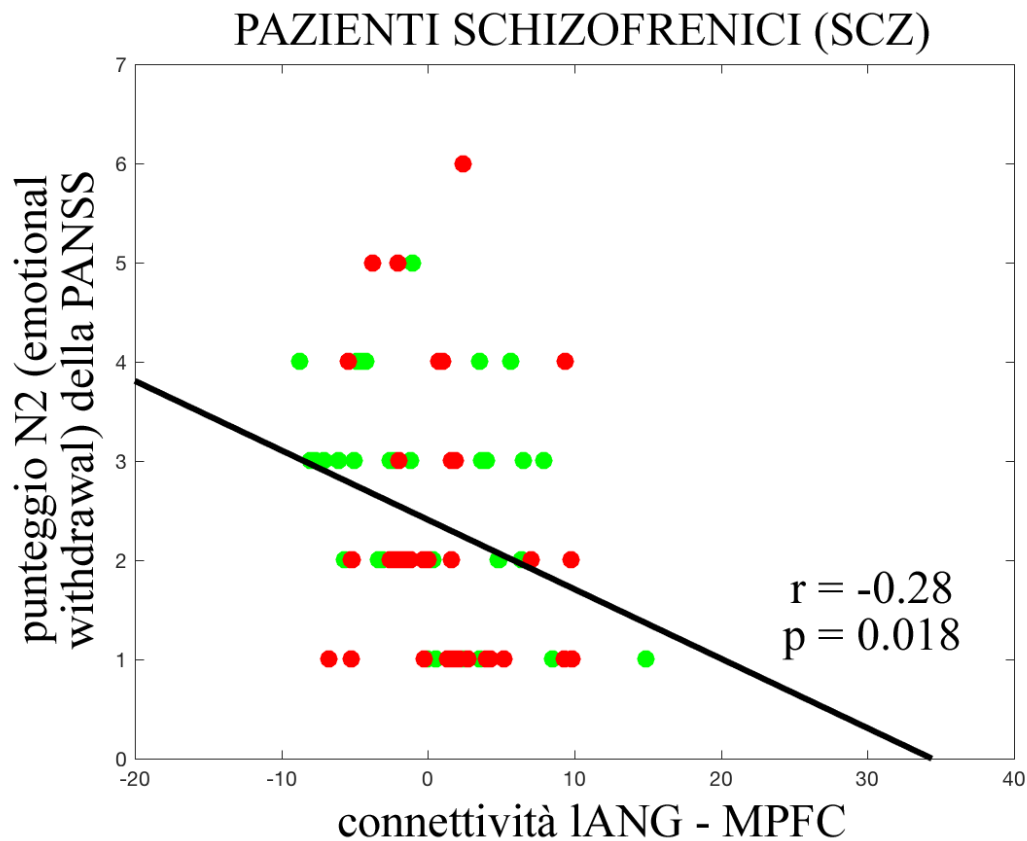


Figura 22: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando l'intero gruppo dei pazienti schizofrenici. I pallini verdi rappresentano i pazienti AVH, mentre i pallini rossi i pazienti nAVH. È stata trovata una correlazione negativa di -0.28 ($p = 0.018$) per N2 (emotional withdrawal) con la connettività tra LANG e mPFC.

Dopodiché abbiamo considerato singolarmente ciascun sottogruppo di pazienti SCZ (AVH e nAVH) per verificare se la relazione globale osservata precedentemente rimanesse invariata, o se emergessero associazioni diverse e caratteristiche.

In particolare, per quanto riguarda il gruppo di pazienti schizofrenici nAVH sono state replicate le stesse interazioni descritte per il gruppo completo di pazienti. Sono quindi emerse una correlazione negativa per P1 con la connettività tra rANG e mPFC ($r = -0.48$, $p = 0.015$; **Figura 23**) e per N2 con la connettività tra LANG e mPFC ($r = -0.40$, $p = 0.047$; **Figura 24**). Oltre a ciò, è risultata significativa un'ulteriore associazione, sempre negativa, tra PCC e mPFC ($r = -0.45$, $p = 0.03$; **Figura 25**). Anche in questo caso, minore la connettività tra PCC e mPFC, maggiore il ritiro emozionale dei pazienti senza allucinazioni uditive.

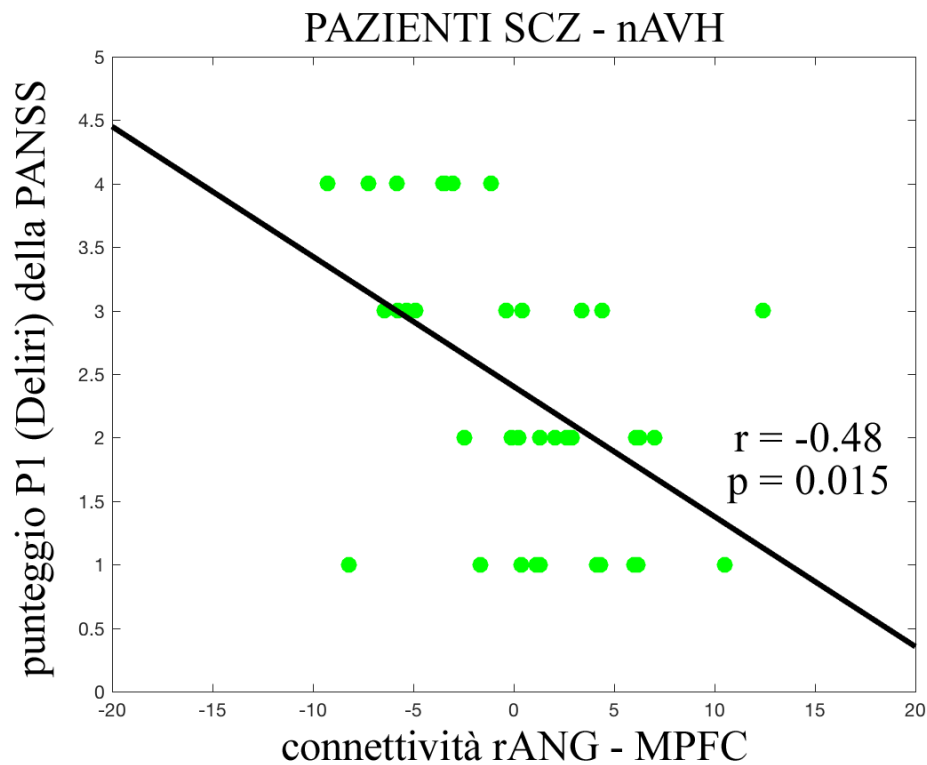


Figura 23: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando il gruppo dei pazienti nAVH. È stata trovata una correlazione negativa di -0.48 ($p=0.015$) per P1 con la connettività tra rANG e mPFC.

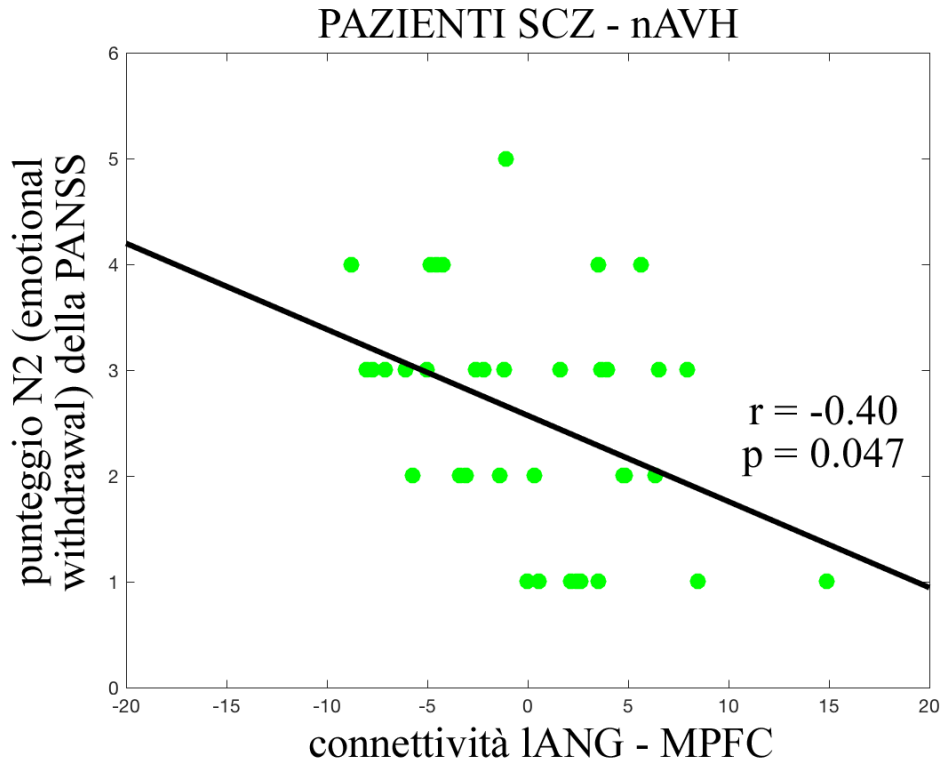


Figura 24: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando il gruppo dei pazienti schizofrenici nAVH. È stata trovata una correlazione negativa di -0.40 ($p=0.047$) per N2 con la connettività tra lANG e mPFC.

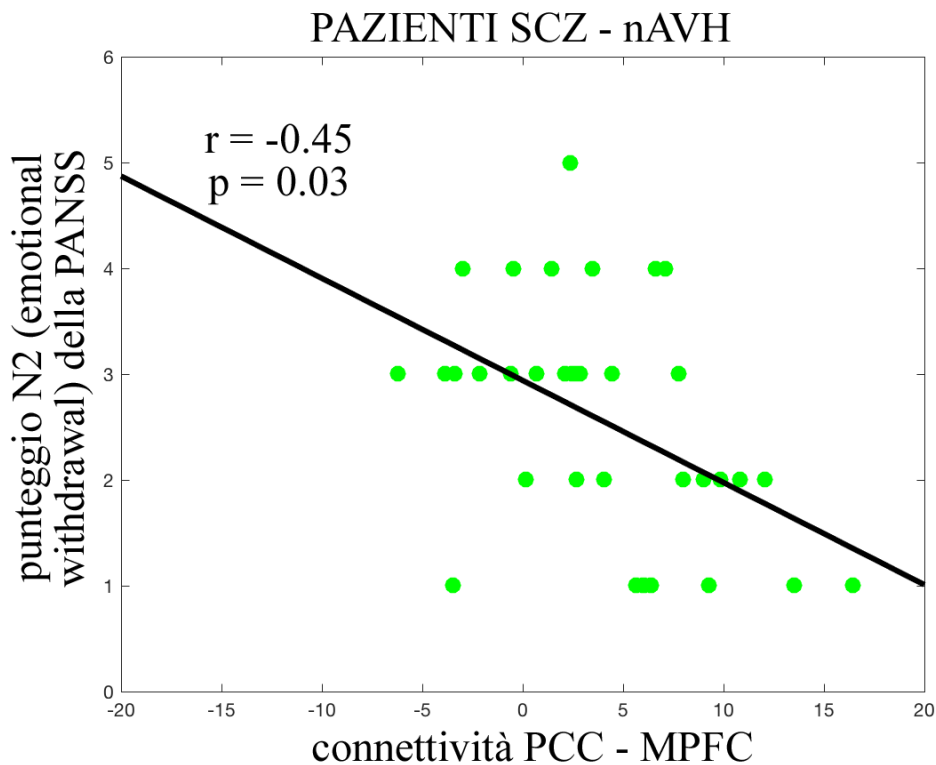


Figura 25: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando il gruppo dei pazienti schizofrenici nAVH. È stata trovata una correlazione negativa di -0.45 ($p = 0.03$) per N2 con la connettività tra PCC e mPFC.

Invece, per quanto riguarda i pazienti AVH sono emerse due correlazioni diverse dalle precedenti, in quanto positive, che coinvolge sempre la connettività misurata in lANG e mPFC e due diversi sintomi positivi, ovvero P1 (deliri) ($r = 0.41$, $p = 0.01$; **Figura 26**) e P2 (disorganizzazione concettuale) ($r = 0.48$, $p = 0.003$; **Figura 27**).

Non sono emerse, invece, associazioni significative con P3 (allucinazioni).

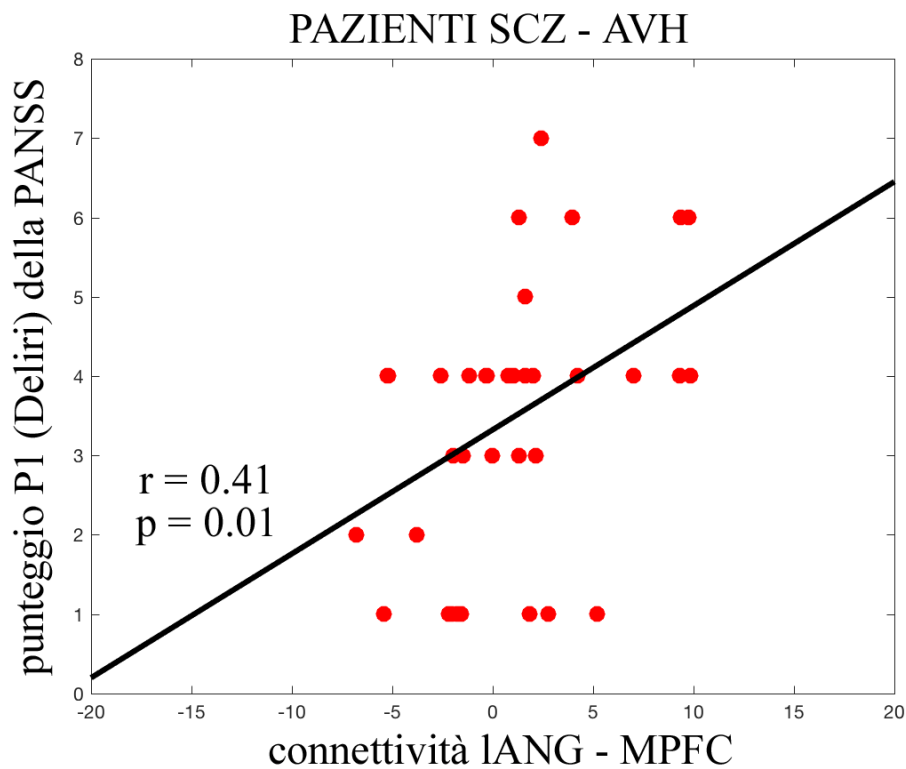


Figura 26: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando il gruppo dei pazienti AVH. È stata trovata una correlazione positiva di 0.41 ($p=0.01$) per P1 con la connettività tra LANG e mPFC.

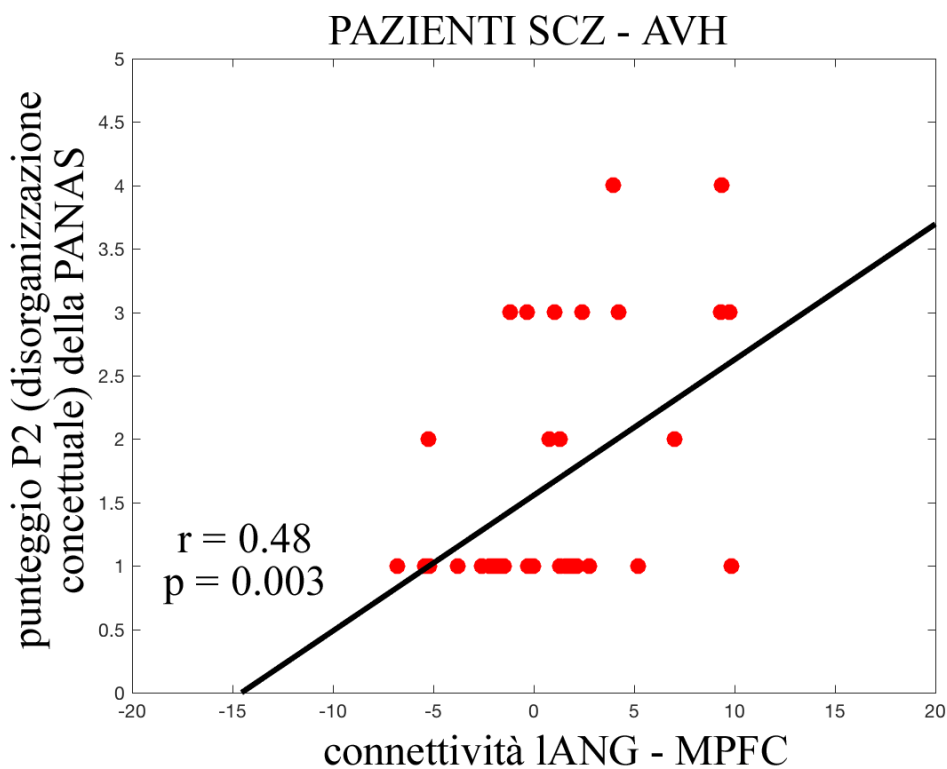


Figura 27: Correlazione tra misure di connettività e scale cliniche, considerando il gruppo dei pazienti schizofrenici con allucinazioni (AVH). È stata trovata una correlazione positiva di 0.48 ($p=0.003$) per P2 con la connettività tra LANG e mPFC.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

5.1. Discussione

La schizofrenia è un disturbo estremamente eterogeneo, sia per quanto riguarda il corollario sintomatologico, sia a livello genetico, funzionale e strutturale. Attualmente, infatti, la schizofrenia è uno dei pochi disturbi per cui non è stato possibile individuare una caratteristica patognomica in grado di determinare una plausibile diagnosi.

Prima di implementare il seguente progetto di ricerca è stato svolto un lavoro di revisione della letteratura: è emersa un'ampia mole di studi inerenti alla schizofrenia con l'ipotesi di un'alterata connettività all'interno e tra diversi network, come: *Default Mode network* (DMN), *Saliency Network* (SN), *network* deputato al controllo esecutivo (ECN) e *network* dell'attenzione dorsale (DAN).

Il termine '*dismetria cognitiva*' proposto da Andreasen (1998) si riferisce alla perdita della sincronia funzionale o connessioni anatomo-funzionali che stanno alla base delle alterazioni cognitive della schizofrenia, e da cui scaturiscono tutti quelli che sono i sintomi di questo disturbo. La connettività funzionale può essere definita come la correlazione nel tempo tra due segnali in due regioni anatomiche distinte.

Tuttavia, non vi è chiarezza riguardo la direzione di questa alterata connettività, ovvero è chiaro che ci sia, ma ancora non si è definito se si tratti di un'aumentata o diminuita connettività. Non è stato, inoltre, ancora stabilito se l'alterazione sia localizzata o diffusa, se abbia una base strutturale o se possa essere dipendente dallo stato.

Inoltre, una connettività aberrante è stata riportata anche in una serie di altre condizioni psichiatriche, tra cui il disturbo affettivo bipolare (Almeida et al., 2009; Sussmann et al., 2009), il disturbo dello spettro autistico (Minshew e Keller, 2010), la malattia di Alzheimer (Zhou et al., 2008a; Damoiseaux et al., 2009; Caffo et al., 2010) e la depressione (Kenny et al., 2010; Sheline et al., 2010).

Sulla base di questi dati, dunque, è chiaro che un'alterazione della connettività non rappresenta un aspetto esclusivo della schizofrenia, e soprattutto non è chiaro come differiscano le alterazioni di questa tra le diverse diagnosi psichiatriche. Tali misure non possono pertanto essere utilizzate in modo affidabile per distinguere pazienti schizofrenici da controlli sani; è inoltre necessario prestare attenzione alla

sovrapposizione inter- e intra- psichiatrica delle diverse diagnosi (Petterson-Yeo et al., 2011).

Partendo da questa revisione, escludendo l'indagine circa la connettività funzionale cerebrale presa *in toto*, l'alterazione della connettività del *Default Mode Network* (DMN) si è rivelato essere un tema ricorrente in letteratura. Il DMN viene definito come una rete neurale estremamente ampia, composta da varie regioni cerebrali distinte tra loro, che sincronizzano la propria attività quando la persona si trova vigile, con gli occhi chiusi e non attivamente coinvolta in compiti specifici. Spesso si attribuisce il ruolo del DMN al fenomeno dell'attenzione. Questa affermazione nasce dall'osservazione che la connettività tra le aree del DMN, durante la transizione tra stato di riposo e azione, non viene annullata completamente, ma solo ridotta; inoltre, maggiore è l'attenzione richiesta dal compito, maggiore risulta essere la riduzione della connettività (Garrity et al., 2007; Singh e Fawcett, 2008).

Per quanto riguarda le aree coinvolte all'interno di questo *network*, si è ipotizzato in particolare che la corteccia prefrontale mediale (mPFC) possa avere un ruolo nella cognizione sociale, nel monitoraggio del proprio stato interiore e nella formulazione di pensieri sugli stati psicologici altrui (Gusnard et al., 2001; Schilbach et al., 2008).

La corteccia cingolata posteriore (PCC) sembra avere un ruolo nel campionamento continuo dell'ambiente interno ed esterno (Raichle et al., 2001) e la riduzione della sua attività durante un compito appare in grado di facilitare l'impiego di attenzione per esso. Il precuneo è stato associato a processi introspettivi e all'elaborazione autoriferita ed emotiva e presenta un'attività ridotta quando l'attenzione è diretta ad elementi esterni (Gusnard et al., 2001). Concentrarsi esclusivamente sulle modifiche neurali (a livello funzionale) durante l'esecuzione di compiti potrebbe essere riduttivo e, poiché l'obiettivo di questo elaborato è quello di indagare l'attività neurale del DMN, ovvero quella modalità di pensiero '*di default*', sembra non esserci metodo migliore che uno studio fMRI proprio in condizione di riposo (capace di rilevare l'attività neurale di un individuo a riposo, non impegnato in compiti cognitivi e che non stia prestando attenzione ad elementi esterni).

L'obiettivo principale del nostro studio consisteva nel testare l'ipotesi di una disconnessione funzionale all'interno del DMN (in particolare tra i 4 *hub*: lANG, rANG, PCC e mPFC) nella schizofrenia e, in particolare, come questa potesse essere associata

ad alcuni sintomi tipici del presente disturbo. In primo luogo, abbiamo quindi effettuato un confronto tra *controlli sani* e *pazienti schizofrenici*; successivamente, abbiamo suddiviso il campione dei pazienti in base alla sintomatologia ottenendo due sottogruppi: *pazienti con allucinazioni uditive* e *pazienti senza allucinazioni*, e confrontato questi sottogruppi tra di loro.

Ad un primo livello, i risultati che abbiamo ottenuto dal confronto non mostravano alcuna differenza significativa. Questo dato sembrerebbe in contrasto con la nostra ipotesi iniziale. Tuttavia, può essere prevedibile, e spiegato dal fatto che i pazienti schizofrenici, per definizione, presentano molta eterogeneità tra loro. Dunque, un campione eterogeneo formato da individui che hanno delle caratteristiche diverse, sebbene presentino la stessa diagnosi e condividano alcuni sintomi peculiari del disturbo, crea un *bias* che farebbe sì che le differenze presenti, rispetto agli individui sani e all'altro sottogruppo di pazienti SCZ (nel secondo caso di analisi), invece di emergere, vengano offuscate dall'eterogeneità del campione stesso.

Dunque, nel momento in cui si prende come punto di partenza la gravità di un sintomo (nel nostro caso le allucinazioni uditive) per creare i sottogruppi di pazienti SCZ e valutare le differenze di connettività, da un punto di vista statistico non viene trovata alcuna differenza significativa. A questo punto abbiamo deciso di condurre un'ulteriore analisi di correlazione, non basandoci più sul sintomo specifico, ma considerando i pazienti SCZ come distribuiti lungo un *continuum* e indagando la connettività nodo per nodo (di ogni singolo dei quattro *hub* stabiliti precedentemente).

L'obiettivo è stato quello di esaminare se e come la connettività che presenta un valore aumentato o diminuito correli con la gravità del sintomo. In un primo momento abbiamo considerato il gruppo dei pazienti SCZ preso per intero ed è stata rilevata una correlazione negativa tra la presenza di deliri e la connettività tra rANG e mPFC. Vale a dire che: minore è la connettività tra rANG e il nodo della mPFC, maggiore è il livello di deliri che questi pazienti presentano. È possibile dedurre che, in caso di riduzione della connettività all'interno del DMN, in condizione di *rest*, si riscontrano dei quadri sindromici a tema delirante più grave. Sempre per quanto riguarda il gruppo intero di pazienti SCZ abbiamo trovato una correlazione negativa tra la presenza di *emotional withdrawal* e la connettività tra lANG e mPFC. Dunque, una minore connessione tra lANG e il nodo della mPFC correla una maggior presenza di ritiro emozionale nei pazienti schizofrenici.

Dopodiché abbiamo considerato singolarmente ciascun gruppo (AVH e nAVH) per verificare se la relazione globale osservata precedentemente rimanesse invariata o meno. In particolare, per quanto riguarda il gruppo di pazienti schizofrenici nAVH, è stata trovata una correlazione negativa tra la presenza di deliri e la connettività tra rANG e mPFC e tra l'*emotional withdrawal* con la connettività tra lANG e mPFC e tra PCC e mPFC. In altre parole, le correlazioni del gruppo completo di pazienti SCZ emergono anche per il sottogruppo nAVH, con valori più elevati di associazione. Questo risultato suggerisce che, sostanzialmente, le due correlazioni sono dovute principalmente a questo gruppo specifico di pazienti, senza cioè allucinazioni uditive.

Diverso è quello che accade nel momento in cui abbiamo considerato il gruppo AVH: sono infatti emerse una correlazione positiva tra la presenza di deliri, da un lato, e una disorganizzazione concettuale, dall'altro, e la connettività tra lANG e mPFC.

Altro dato interessante: in questo gruppo l'associazione con la gravità dei deliri ha segno positivo, ma interessa la regione omologa (sinistra anziché destra) del giro angolare e il grado in cui questo risulta connesso alla mPFC. In questo caso, infatti, tanto maggiore la connettività tra lANG e mPFC, tanto più gravi i sintomi deliranti. La mancata associazione con la gravità delle allucinazioni consegue, probabilmente, alla ridotta varianza nei punteggi relative all'*item* P3 (allucinazioni uditive) dal momento che i partecipanti reclutati come appartenenti al gruppo AVH presentavano un punteggio piuttosto alto (>3) a questo *item*. Possiamo dunque concludere che non è solo la minore connettività tra rANG e mPFC (come nel caso degli nAVH) ad associarsi ad una maggiore presenza di deliri, ma anche un'aumentata connettività di lANG con mPFC.

Pertanto, i deliri vanno ricondotti ad un *deficit* di connettività tra i giri angolari e la mPFC e, a seconda della presenza o meno di allucinazioni, è interessato il lato di destra (come diminuita connettività) o il lato di sinistra (come aumentata). Questo dato è in linea con tutti gli studi che hanno indagato la disfunzione esecutiva (uno dei sintomi principali) nella schizofrenia, e che hanno riportato alterazioni dell'attivazione funzionale nelle regioni frontali e prefrontali negli individui schizofrenici (Eisenberg e Berman, 2010). Inoltre, la segnalazione di alterazioni della rete fronto-temporale nella schizofrenia (in particolare la disfunzione dei centri di comprensione e produzione del linguaggio situati nelle regioni frontali e temporali, e la mancanza o alterazione di connettività tra i due) è

risultata critica nella fisiopatologia centrale della schizofrenia, soprattutto per quanto concerne la formazione delle allucinazioni verbali uditive (Wible et al., 2009).

Il fatto che la correlazione con il sintomo negativo (di ritiro emozionale) – N2 emerga solo nel gruppo dei non allucinati è in linea con l'idea che nella maggioranza dei casi, quando il quadro sindromico è negativo, è presente questa tipologia di disturbi negativi. Dunque, è coerente con ciò che emerge nella prima di queste ultime analisi in cui abbiamo considerato il gruppo per intero e nel caso degli nAVH, e non nel momento in cui si è studiata la connettività nel gruppo che presentava un quadro clinico prevalentemente positivo (AVH). Quest'ultimo gruppo ha mostrato un *pattern* a sé stante, che non solo coinvolge la connettività nell'altro emisfero omologo (confrontando la correlazione tra sintomi positivi e negativi possiamo notare come sia coinvolto l'uno o l'altro emisfero), ma anche a segno invertito.

5.2. Limiti e prospettive future

Uno dei limiti del presente studio è quello di aver considerato un solo *network*, ovvero il DMN. Questa scelta è stata fatta poiché, come detto nei precedenti capitoli, risulta esserci una notevole variabilità di risultati in quest'ambito di ricerca; il nostro obiettivo era dunque quello di far luce e chiarezza riguardo almeno uno dei numerosi *network* coinvolti quando si parla di 'connettività' nella schizofrenia. In relazione a questo aspetto, un'altra limitazione riguarda l'aver considerato come coordinate dei nodi del DMN da studi precedenti. In alternativa si sarebbe potuto utilizzare un approccio *data-driven* (come, per esempio, ICA) per estrarre la topologia del DMN per questo specifico *dataset*, ed utilizzare le coordinate dei nodi caratteristici del nostro campione. Mediante questo approccio sarebbero potute emergere ulteriori differenze e un'aumentata specificità dei risultati.

La suddivisione a priori tra pazienti con o senza allucinazioni uditive può rappresentare un ulteriore *bias* di questo studio. Tale stratificazione è stata eseguita poiché le allucinazioni sono considerate sintomi peculiari e univoci della schizofrenia; diversamente dai deliri o dai sintomi negativi, che possono essere presenti rispettivamente anche nel *delirium tremens*, nel disturbo bipolare e nel disturbo depressivo.

A questo proposito, un'interessante direzione futura potrebbe essere quella di suddividere il gruppo di pazienti schizofrenici in virtù di una maggiore o minore presenza di deliri, e

verificare se questa diversa stratificazione riveli una matrice di connettività funzionale statisticamente alterata, in particolare nel gruppo di SCZ con alti punteggi di deliri.

Un ulteriore sviluppo futuro potrebbe essere quello di implementare modelli più sofisticati, come un'analisi strutturale delle regioni individuate come critiche per quanto riguarda la correlazione tra alterata connettività e la sintomatologia schizofrenica o la *graph theory*. Solo recentemente, infatti, i metodi teorici dei grafi sono stati applicati ai dati di *neuroimaging*, nel tentativo di ottenere misure complementari riguardo la topologia cerebrale, forse riflettendo i principi dell'organizzazione cerebrale a un livello più globale (Fornito et al., 2012).

Aver studiato i partecipanti in una condizione di *resting state* è sicuramente un punto di forza di questo progetto di ricerca, poiché in questo modo abbiamo potuto escludere eventuali *bias* dati dalle prestazioni durante lo svolgimento di un compito.

Un altro vantaggio di questo studio è la grande numerosità del campione coinvolto, grazie all'utilizzo del *database* disponibile in *SchizConnect*. Studi precedenti si sono infatti concentrati sulla connettività in pazienti schizofrenici, ma la maggior parte di questi si sono basati su campioni piccoli per ottenere una validità statisticamente significativa.

5.3. Conclusioni

Lo scopo del presente elaborato è stato quello di ripercorrere gli elementi che caratterizzano il disturbo schizofrenico, considerando le vicende che hanno portato alla nascita di questa categoria diagnostica, la sua epidemiologia, le ipotesi circa l'eziologia e i diversi dilemmi che aleggiano ancora oggi attorno a questo disturbo.

I risultati di questo studio forniscono supporto al concetto di schizofrenia come sindrome da disconnessione, in particolare all'idea che l'alterazione della connettività tra diversi *hub* identificati nel cervello umano possa essere associata ad una particolare sintomatologia.

Riprendendo il titolo scelto per questo progetto di tesi: "***Nella schizofrenia, la connettività funzionale del Default Mode Network si traduce in sintomi?***", la risposta è dunque sì. Un'alterata connettività tra particolari *hub*, nel nostro caso IANG, rANG, PCC e mPFC, è associata di una presenza più o meno marcata di determinati sintomi del disturbo schizofrenico.

Tuttavia, la schizofrenia rimane (e forse rimarrà sempre) uno dei disturbi mentali più misteriosi, che ha coinvolto e meravigliato numerosi studiosi e ricercatori.

Citando le parole di Paolo Pancheri e Giovanni B. Cassano:

“L’interesse degli psichiatri per la schizofrenia e il suo ruolo indiscusso di “problema centrale della psichiatria” sono una continua testimonianza dell’inquietudine generata da un disturbo che evidentemente appare sfuggente se inquadrato con i metodi tassonomici tradizionali ma che si manifesta in tutta la sua realtà nella clinica. In questo senso la schizofrenia rappresenta una sfida e una provocazione nei confronti di una tassonomia psichiatrica che, pur attualmente necessaria, se non altro per un problema di comunicazione e di riferimento tra clinici e ricercatori, necessita indubbiamente di una profonda revisione”. (Pancheri P., Cassano G.B., 1992-2003).

BIBLIOGRAFIA

- Adityanjee, Aderibigbe Y.A., Theodoridis D., Vieweg V.R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 437- 448. DOI: 10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x.
- Almeida, J.R.C., Mechelli, A., Hassel, S., Versace A., Kupfer, D., Phillips, M. (2009). Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 174 (3), 195–201.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta edizione. DSM-5. *Raffaello Cortina*, Milano.
- Andreasen, N.J.C., & Canter, A. (1974). The creative writer: Psychiatric symptoms and family history. *Comprehensive Psychiatry*, 15 (2), 123-131. DOI: [https://doi.org/10.1016/0010440X\(74\)900285](https://doi.org/10.1016/0010440X(74)900285).
- Andreasen, N. C, Smith, M. R., Jacoby, C. G., Dennert, J. W., Olsen, S. A. (1982). Ventricular enlargement in schizophrenia: Definition and prevalence. *The American Journal of Psychiatry*, 139(3), 292–296. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.139.3.292>
- Andreasen, N. C. (1987). Creativity and mental illness: Prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *The American Journal of Psychiatry*, 144 (10), 1288-1292. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.144.10.1288>
- Andreasen, N. (1990). “Schizophrenia: positive and negative symptoms and syndromes”. Basilea, *Karger*.
- Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W.2nd., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O’Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12), 943-58. DOI: 10.1001/archpsyc.1992.01820120031006. PMID: 1360199.
- Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezaei, K., Ponto, L.L., Watkins, G.L., Hichwa, R.D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic- cerebellar circuitry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93 (18), 9985–9990.
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O’Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry*, 46 (7), 908–920.
- Andrews-Hanna, J.R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*, 18(3), 251-70. DOI: 10.1177/1073858411403316.
- Angrist, B., Lee, H. K., Gershon, S. (1974). The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. *The American Journal of Psychiatry*, 131(7), 817–819.
- Bale, T.L., Baram, T.Z., Brown, A.S., Goldstein, J.M., Insel, T.R., McCarthy, M.M., Nemeroff, C.B., Reyes, T.M., Simerly, R.B., Susser, E.S., Nestler, E.J. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*, 68(4), 314-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.05.028.
- Barch, D.M., Sheline, Y.I., Csernansky, J.G., Snyder, A.Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry*, 53(5), 376-384. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01674-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01674-8).
- Bilbo, S.D., Schwarz, J.M. (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci*, 3:14. DOI: 10.3389/neuro.08.014.2009.

Bilder, R.M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J.M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., Lieberman, J.A. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17 (1), 47-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00028-K](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00028-K).

Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S.M., Beckmann, C.F., Adelstein J.S., Buckner, R.L., Colcombe, S. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 107 (10), 4734-4739.

Blackman, R., MacDonald, A. Chafee, M. (2013). Effects of ketamine on context-processing performance in monkeys: a new animal model of cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38, 2090–2100. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.118>

Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox, or the group of Schizophrenias*. Translated by J. Zinkin International University Press, (1950), New York.

Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius R.A., Osuch E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W., Theberge, J., Schaefer, B., Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default mode network. *Schizophr. Bull*, 33 (4), 1004-1012.

Boksman, K., Theberge, J., Williamson, P., Drost, D.J., Malla, A., Densmore, M., Takhar, J., Pavlosky, W., Menon, R.S., Neufeld, R.W. (2005). A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res*, 75 (2–3), 247–263.

Boos, H.B.M., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H.H., Kahn, R.S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 64(3), 297–304. DOI: 10.1001/archpsyc.64.3.297

Brian D., Einstein. (1996). *A Life*. Wiley, New York.

Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 33(3), 279-296.

Brown, A.S., Schaefer, C.A., Quesenberry, C.P. Jr., Liu, L., Babulas, V.P., Susser, E.S. (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 162(4), 767-73. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.4.767. PMID: 15800151.

Brown, A.S., & Patterson, P.H. (2011). Maternal infection and schizophrenia: implications for prevention. *Schizophr Bull*, 37(2), 284-90. DOI: 10.1093/schbul/sbq146.

Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... & Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of neuroscience*, 25(34), 7709-7717.

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1124, 1–38. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>.

Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., Klebanoff, M.A., Bernstein, D., Yolken, R.H. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1032-7. DOI: 10.1001/archpsyc.58.11.1032.

Buka, S.L., Cannon, T.D., Torrey, E.F., Yolken, R.H. (2008). Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry*, 63(8), 809-15. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.09.022.

- Bullmore, E.T., Frangou, S., Murray, R.M. The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. (1997). *Schizophrenia Research*, 28 (2-3), 143-56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00114-X).
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-9. DOI: 10.1126/science.1099745.
- Caffo, B.S., Crainiceanu, C.M., Verduzco, G., Joel S., Motsofsky, S.H., Basset, S.S., Pekar, J.J. (2010). Two-stage decompositions for the analysis of functional connectivity for fMRI with application to Alzheimer's disease risk. *NeuroImage*, 51 (3), 1140–1149.
- Camchong, J., MacDonald, A.W. III, Bell, C., Mueller, B.A., Lim, K.O. (2011). Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull*, 37 (3), 640-650.
- Carletti, F., Woolley, J.B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Fusar Poli, P., Valmaggia, L., Broome, M.R., Bramon, E., Johns, L., Giampietro, V., Williams, S.C., Barker, G.J., McGuire, P.K. (2012). Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull*, 38(6):1170-9. DOI: 10.1093/schbul/sbs053.
- Carlson, N.R. (2003). Schizofrenia, disturbi affettivi e disturbi d'ansia. Fondamenti di Psicologia Fisiologica (pp. 487-520). Ed. Piccin, 5^a edizione.
- Carter, C.S., & van, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Neurosci*, 7(4), 367-379.
- Carter, M., & Watts, C. A. (1971). Possible biological advantages among schizophrenics' relatives. *The British Journal of Psychiatry*, 118(545), 453–460. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.453>
- Chan, W.Y., Chia, M.Y., Yang, G.L., Woon, P.S., Sitoh, Y.Y., Collinson, S.L., Nowinski, W.L., Sim, K. (2009). Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 38(5), 388–388.
- Chang, W.-T., Jääskeläinen, I.P., Belliveau, J.W., Huang, S., Hung, A.-Y., Rossi, S., Ahveninen, J. (2015). Combined MEG and EEG show reliable patterns of electromagnetic brain activity during natural viewing. *Neuroimage*, 114, 49–56. DOI: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590696>.Upper.
- Cohen, J.D., & Servan-Schreiber, D. (1993). A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19, 85-103.
- Craig, A. D. (2010). The sentient self. *Brain Struct. Funct.*, 214 (5-6), 563-577.
- Crow, T. J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res*, 28 (2-3), 127-41. DOI: 10.1016/s0920- 9964(97)00110-2.
- Crow, T. J. (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci*, 20 (8), 339-43. DOI: 10.1016/s0166- 2236(97)01071-0.
- Crow, T. J. (2008). The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res*, 102(1-3), 31-52. DOI: 10.1016/j.schres.2008.03.010.
- Damoiseaux, J.S., Smith, S.M., Witter, M.P., Sanz-Arigita, E.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Zarei, M., Rombouts, S.A. (2009). White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum. Brain Mapp.*, 30 (4), 1051–1059.
- Di X., Chan R.C.K., Gong Q. (2009). White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-*

Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 33 (8), 1390-1394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.08.020>.

Dohrenwend, B. P., Levav, I., Shrout, P. E., Schwartz, S., Naveh, G., Link, B. G., ... & Stueve, A. (1992). Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*, 255(5047), 946-952.

Eisenberg, D.P., & Berman, K.F. (2010). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1), 258–277.

Ellison-Wright I., & Bullmore E.T. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108(1-3), 3-10. DOI: 10.1016/j.schres.2008.11.021.

Farrow, T.F., Whitford, T.J., Williams, L.M., Gomes, L., Harris, A.W. (2005). Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 58(9), 713-23.

Feigenson, K.A., Kusnecov, A.W., Silverstein, S. M. (2014). Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 38, 72–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.006>

Fornito, A., Zalesky, A., Pantelis, C., Bullmore, E.T. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics, *NeuroImage*, 62 (4), 2296-2314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.090>.

Fox, M.D, Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (27), 9673-9678.

Fransson, P., Skiöld, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., Lagercrantz, H., Åden, U. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(39), 15531-15536.

Friston, K.J., & Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.*, 3 (2), 89–97.

Friston, K.J. (1998) The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30 (2), 115-125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0).

Frith, C.D. (1995). Neuropsicologia cognitive della schizofrenia. *Raffaello Cortina Editore*, Milano, 6-28.

Gao, L., Zhang, T., Wang, J., Stephen, J. (2013). Facilitating neuronal connectivity analysis of evoked responses by exposing local activity with principal component analysis preprocessing: simulation of evoked MEG. *Brain Topogr*, 26, 201–211 (Investigations). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>.

Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D. (2007). Aberrant ‘Default Mode’ functional connectivity in schizophrenia: erratum. *The American Journal of Psychiatry*, 164 (3), 450-457.

Geschwind, N., & Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161(3837), 186-7. DOI: 10.1126/science.161.3837.186.

Gilbert, S.J., Williamson, I.D., Dumontheil, I., Simons, J.S., Frith, C.D., Burgess, P.W. (2007). Distinct regions of medial rostral prefrontal cortex supporting social and nonsocial functions. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2(3), 217-26. DOI: 10.1093/scan/nsm014.

Glennon, R.A. (1990). Do classical hallucinogens act as 5-HT₂ agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology*, 3, 509-17.

- Gottesman, I. I. (1991). Schizophrenia genesis: The origins of madness. *Freeman*, New York.
- Gottesman, I.I., Laursen, T.M., Bertelsen, A., Mortensen, P.B. (2010). Severe Mental Disorders in Offspring With 2 Psychiatrically Ill Parents. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 252–257. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.1
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258.
- Guich, S.M., Buchsbaum, M.S., Burgwald, L., Wu, J., Haier, R., Asarnow, R., Nuechterlein, K., Potkin, S. (1989). Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2 (6), 439-448. DOI: [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(89\)90012-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(89)90012-1).
- Han, S., Northoff, G., Vogeley, K., Wexler, B.E., Kitayama, S., Varnum, M.E. (2013). A cultural neuroscience approach to the biosocial nature of the human brain. *Annu Rev Psychol*, 64, 335-59. DOI: 10.1146/annurev-psych-071112-054629.
- Hansell, J., & Damour, L. (2007). *Psicologia clinica. Zanichelli*, Bologna.
- Harvey, I., Ron, M.A., Du Boulay, G., Wicks, D., Lewis, S.W., Murray, R.M. (1993). Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine*, 23, 591-604.
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12 (3), 426–445. DOI: 10.1037//0894-4105.12.3.426.
- Honey, G.D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P.R., Honey, R.A., McKenna, P.J., Bullmore, E.T. (2005). Functional disconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, 128, 2597–2611.
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S. (2012). The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies. *Arch. Gen. Psychiatry*.
- Insel T.R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187-93. DOI: 10.1038/nature09552.
- Insel, T.R. (2010). Circuiti cerebrali difettosi. *Le Scienze*, 502, pp. 46-53.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 271-287. DOI: 10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky
- Jager, M., Frasch, K., Lang, F.U., Becker, T. (2012). Deconstructing schizophrenia. Dimensional models or division into subtypes. *Nervenarzt*, 83, 345–354.
- Jamison, K.R. (1989). Mood disorders and patterns of creativity in British writers and artists. *Psychiatry*, 52 (2), 125-134.
- Kahn, R.S., & Keefe, R.S.E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-12.
- Kanaan, R.A.A., Kim, J.S., Kaufmann, W.E., Pearson, G.D., Barker, G.J., McGuire, P.K. (2005). Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia, *Biological Psychiatry*, 58 (12), 921-929. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.015>.
- Karbasforoushan, H., & Woodward, N.D. (2012). Resting-state networks in schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 12(21), 2404-14. DOI: 10.2174/156802612805289863.
- Karlsson, H., Blomström, Å., Wicks, S., Yang, S., Yolken, R.H., Dalman, C. (2012). Maternal antibodies to dietary antigens and risk for nonaffective psychosis in offspring. *Am J Psychiatry*, 169(6), 625-32.

DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11081197.

Kenny, E.R., O'Brien, J.T., Cousins, D.A., Richardson, J., Thomas, A.J., Firbank, M.J., Blamire, A.M. (2010). Functional connectivity in late-life depression using resting-state functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18 (7), 643-651. DOI: <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181cabd0e>.

Keshavan, M.S. (1999). Development, disease, and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res*, 33(6), 513-21. DOI: 10.1016/s0022-3956(99)00033-3.

Kety, S.S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophrenia bulletin*, 14(2), 217-222.

Kubicki, M., Westin, C.F., Maier, S.E., Frumin, M., Nestor, P.G., Salisbury, D.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E. (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 159(5), 813-20. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.5.813.

Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.F., Park, H.J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41(1-2), 15-30. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.05.005.

Kunimatsu, N., Aoki, S., Kunimatsu, A., Yoshida, M., Abe, O., Yamada, H., Masutani, Y., Kasai, K., Yamasue, H., Ohtsu, H., Ohtomo, K. (2008). Tract-specific analysis of the superior occipitofrontal fasciculus in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 164(3), 198-205. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.03.004. PMID: 19013774.

Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry*, 51 (12), 1008–1011.

Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroReport*, 17 (2), 209–213.

Lieberman, J.A., Kane, J.M., Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91, 415-33.

Liu, Q., Farahibozorg, S., Porcaro, C., Wenderoth, N., Mantini, D. (2017). Detecting largescale networks in the human brain using high-density electroencephalography. *Hum. Brain Mapp*, 38, 4631–4643. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.23688>.

Mantini D., Corbetta M., Romani G.L., Orban G.A., Vanduffel W. (2013) Evolutionarily novel functional networks in the human brain? *J Neurosci*. 20, 33(8), 3259-75. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4392-12.2013.

Mantini, D., & Vanduffel, W. (2013). Emerging roles of the brain's default network. *Neuroscientist*, 19, 76–87. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858412446202>.

Marino M., Romeo Z., Angrilli A., Semenzato I., Favaro A., Magnolfi G., Padovan G.B., Mantini D., Spironelli C. (2021). Default mode network shows alterations for low-frequency fMRI fluctuations in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 144-59-65. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.051.

Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393-395.

Mattay, V.S., Tessitore, A., Callicott, J.H., Bertolino, A., Goldberg, T.E., Chase, T.N. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 51, 156-64

- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A. and LaMantia, A. S. (2001). *Schizophrenia Bull.*, 27, 457-476.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3):315-36. DOI: 10.1037/a0014708.
- Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.B., Kohn, P.D., Holt, J.L., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Berman, K.F. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 158 (11), 1809–1817.
- Minkowski, E., (1927), La schizofrenia. Psicopatologia degli schizoidi e degli schizofrenici. Trad. it., 1998, *Giulio Einaudi Editore*, Torino.
- Minshew, N.J., & Keller, T.A. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr. Opin. Neurol.*, 23 (2), 124–130.
- Mitchell, R.L., & Crow, T.J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain*, 128(Pt 5), 963-78. DOI: 10.1093/brain/awh466.
- Miyata, J., Sasamoto, A., Koelkebeck, K., Hirao, K., Ueda, K., Kawada, R., Fujimoto, S., Tanaka, Y., Kubota, M., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Takahashi, H., Murai, T. (2011). Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*, 33(7), 1741-9. DOI: 10.1002/hbm.21326.
- Moghaddam, B., & Bunney, B.S. (1990). Acute effects of typical and atypical antipsychotics drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 54, 1755-60.
- Molloy, C., Conroy, R.M., Cotter, D.R., Cannon, M. (2011). Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull*, 37(6), 1104-10. DOI: 10.1093/schbul/sbr091.
- Moorehead, C., Russell, B. (1992). *A Life*. Viking, New York.
- Morgan, C., O'Donovan, M., Bittner, R.A., Cadenhead, K.S., Jones, P.B., McGrath, J., Silverstein, S.M., Tost, H., Uhlhaas, P., Voineskos, A. (2013). How can risk and resilience factors be leveraged to optimize discovery pathways? *Schizophrenia: Evolution and Synthesis*, 13, 137–164.
- Mortensen, P.B., Nørgaard-Pedersen, B., Waltoft, B.L., Sørensen, T.L., Hougaard, D., Yolken, R.H. (2007). Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33(3), 741- 4. DOI: 10.1093/schbul/sbm009.
- Moskowitz, A., Heim, G., Bleuler, E. (1911). Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias: a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (3), 471– 479. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>
- Nasar, S. (1998). *A Beautiful Mind*. Simon and Shuster, New York.
- Nasrallah, H.A. (1985). The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: a possible mechanism for schneiderian delusions in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 273-282.
- Nelson, B., & Raballo, A. (2015). Basic self-disturbance in the schizophrenia spectrum: taking stock and moving forward. *Psychopathology*, 48(5), 301-309.
- Nocjar, C., Roth, B.L., Pehek, E.A. (2002). Localization of 5-HT_{2A} receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*, 111, 163-76.

- O'Donnell, P., & Grace, A. A. (1998). Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 267-283. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033325>
- Oertel-Knöchel, V., & Linden, D.E. (2011). Cerebral asymmetry in schizophrenia. *Neuroscientist*, 17(5), 456-67. DOI: 10.1177/1073858410386493.
- Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 198(3), 173-175. DOI:10.1192/bjp.bp.110.084384
- Park, H.J., Westin, C.F., Kubicki, M., Maier, S.E., Niznikiewicz, M., Baer, A., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E. (2004). White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage*, 23(1), 213-23. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.04.036.
- Parnas, J., Raballo, A., Handest, P., Jansson, L., Vollmer-Larsen, A. N. N. E., & Saebye, D. (2011). Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World psychiatry*, 10(3), 200-204.
- Parnas, J. (2012). The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry*, 11(2), 67.
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35 (5), 1110-1124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>.
- Raichle M., & Gusnard D. (2002). Appraising the brain's energy budget. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(16), 10237-10239.
- Raichle, M. (2009). A paradigm shift in functional brain imaging. *J Neurosci*, 29(41), 12729-34. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4366-09.2009.
- Ribolsi, M., Koch, G., Magni, V., Di Lorenzo, G., Rubino, I.A., Siracusano, A., Centonze, D. (2009). Abnormal brain lateralization and connectivity in schizophrenia. *Rev Neurosci*, 20(1), 61-70. DOI: 10.1515/revneuro.2009.20.1.61.
- Rotarska-Jagiela, A.; van, d.V., V; Oertel-Knochel, V.; Uhlhaas, P.J.; Vogeley, K.; Linden, D.E. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 117 (1), 21-30.
- Rybakowski, J. (2021). Etiopathogenesis of schizophrenia - the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*, 55(2), 261-274. DOI: 10.12740/PP/132953.
- Sanders, A.R., Duan, J., Levinson, D.F., Shi, J., He, D., Hou, C., Burrell, G.J., Rice, J.P., Nertney, D.A., Olincy, A., Rozic, P., Vinogradov, S., Buccola, N.G., Mowry, B.J., Freedman, R., Amin, F., Black, D.W., Silverman, J.M., Byerley, W.F., Crowe, R.R., Cloninger, C.R., Martinez, M., Gejman, P.V. (2008). No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry*, 165(4), 497-506. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07101573.
- Sarteschi, P., & Maggini, C. (1996). *Manuale di psichiatria*. Edizioni sbm.
- Sartorius, N., Jablensky, A., & Korten, A. (1986). Early manifestations and first contact incidence of schizophrenia in different cultures: a preliminary report on the evaluation of the WHO collaborative study in the determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol. Med.*, 16, 909-928
- Sass, L. A., & Parnas, J. (2003). Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia bulletin*, 29(3), 427-444.

- Schilbach, L., Eickhoff, S.B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G.R., Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain. *Conscious Cogn*, 17(2), 457-67. DOI: 10.1016/j.concog.2008.03.013.
- Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology*. Translated by Hamilton MW Grune and Stratton, New York.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261, 717-9.
- Sheline, Y.I., Price, J.L., Yan, Z., & Mintun, M.A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(24), 11020–11025.
- Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Pollak, S.D., LeMay, M., Wible, C.G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327(9), 604-12. DOI: 10.1056/NEJM199208273270905.
- Sideli, L., Mule, A., La Barbera, D., Murray, R.M. (2012). Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? *Psychiatry Investig*, 9(2), 87-99. DOI: 10.4306/pi.2012.9.2.87..
- Singh, K.D., & Fawcett, I.P. (2008). Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *NeuroImage*, 41 (1), 100-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.051>
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R. D., Drewe, J., Radue, E. W., McGuire, P. K., Riecher-Rossler, A., Borgwardt, S. J. (2009). The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia? A systematic review. *Curr. Pharm. Des*, 15 (22), 2535–2549.
- Song, J.W., Mitchell, P.D., Kolasinski, J., Ellen Grant, P., Galaburda, A.M., Takahashi, E. (2015). Asymmetry of White Matter Pathways in Developing Human Brains. *Cereb Cortex*, 25(9), 2883-93. DOI: 10.1093/cercor/bhu084.
- Sonuga-Barke, E.J., & Castellanos, F.X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977-986.
- Sorg, C., Manoliu, A., Neufang, S., Myers, N., Peters, H., Schwerthoffer, D., Scherr, M., Muhlau, M., Zimmer, C., Drzezga, A., Forstl, H., Bauml, J., Eichele, T., Wohlschlagel, A.M., Riedl, V. (2012). Increased Intrinsic Brain Activity in the Striatum Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*
- Stahl S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23 (3), 187-191. DOI:10.1017/S1092852918001013
- Steen, R., Mull, C., McClure, R., Hamer, R., & Lieberman, J. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 188 (6), 510-518. DOI: 10.1192/bjp.188.6.510
- Stephan, K.E., Friston, K.J., Frith, C.D. (2009). Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin*, 35 (3), 509-527. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176>
- Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., Yung, A., McGorry, P.D., Wood, S.J., van Erp, T., Thompson, P.M., Toga A.W., Cannon, T.D., & Pantelis, C. (2009). Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 85-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.026>.

- Sun Y., Chen, Y., Collinson, S.L., Bezerianos, A., Sim, K. (2017). Reduced hemispheric asymmetry of brain anatomical networks is linked to schizophrenia: a connectome study. *Cerebral Cortex*, 27 (1), 602–615. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv255>
- Sundaram, S.K., Kumar, A., Makki, M.I., Behen, M.E., Chugani, H.T., Chugani, D.C. (2008). Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb. Cortex*, 18 (11), 2659–2665.
- Sussmann, J.E., Lymer, G.K.S., et al., 2009. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord.* 11 (1), 11–18.
- Takao, H., Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Sasaki, H., Kasai, K., Yoshioka, N., Ohtomo, K. (2011). Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp*, 32(10), 1762-73. DOI: 10.1002/hbm.21145.
- Tandon, R., (2012). The nosology of schizophrenia: towards DSM-5 and ICD-11. *Psychiatr. Clin. N. Am*, 35, 555–569.
- Tandon, R., Carpenter, W.T. (2013). Psychotic disorders in DSM-5. *Die Psychiatrie*, 10, 5–9.
- Tandon, R., Targum, S.D., Nasrallah, H.A., Ross, R. (2006). Strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract*, 12, 348–363.
- Tandon, R., Maj, M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: some considerations for DSM-V. *Asian J. Psychiatry*, 1, 22–27.
- Thomason, M. E., Chang, C. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D., Greicius, M. D., & Gotlib, I. H. (2008). Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage*, 41(4), 1493-1503.
- Toga, A.W., Thompson, P.M. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*, 4(1), 37-48. DOI: 10.1038/nrn1009.
- Tononi, G., Edelman G.M. (2000). Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Research Reviews*, 31 (2–3), 391-400. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00056-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00056-9).
- van Erp, T.G.M., Saleh, P.A., Huttunen, M.D., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V.P., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., & Cannon, T. D. (2004). Hippocampal Volumes in Schizophrenic Twins. *Arch Gen Psychiatry*, 61(4), 346–353. DOI: 10.1001/archpsyc.61.4.346
- van Os J., Rutten, B.P., Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*, 34(6), 1066-82. DOI: 10.1093/schbul/sbn117.
- Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T., McGorry, P.D., Yung, A., Phillips, L., Smith, D., Brewer, W., Proffitt, T., Desmond, P., Pantelis, C. (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*, 63(2), 139-49. DOI: 10.1001/archpsyc.63.2.139.
- Vercammen, A., Knegtering, H., den Boer, J.A., Liemburg, E.J., Aleman, A. (2010). Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry*, 67(10), 912-8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.11.017.
- Walker, E.F., Brennan, P.A., Esterberg, M., Brasfield, J., Pearce, B., Compton, M.T. (2010). Longitudinal changes in cortisol secretion and conversion to psychosis in at-risk youth. *J. Abnorm. Psychol.*, 119 (2), 401- 408.

- Wang, F., Sun, Z., Cui, L., Du, X., Wang, X., Zhang, H., Cong, Z., Hong, N., Zhang, D. (2004). Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry*, 161(3), 573-5. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.3.573.
- Weissman, D.H., Roberts, K.C., Visscher, K.M., & Woldorff, M.G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience*, 9 (7), 971-978.
- Wernicke, C. (1906). *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., Lavolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D., Seidman, L.J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 106 (4), 1279-1284.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J.M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 49-76. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049.
- Wible, C.G., Lee, K., Molina, I., Hashimoto, R., Preus, A.P., Roach, B.J., Ford, J.M., Mathalon, D.H., McCarthey, G., Turner, J.A., Potkin, S.G., O'Leary, D., Belger, A., Diaz, M., Voyvodic, J., Brown, G.G., Notestine, R., Greve, D., Lauriello, J. (2009). fMRI activity correlated with auditory hallucinations during performance of a working memory task: Data from the FBIRN Consortium Study, *Schizophrenia Bulletin*, 35 (1), 47-57. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn142>
- Willhite, R.K., Niendam, T.A., Bearden, C.E., Zinberg, J., O'Brien, M.P., Cannon, T.D. (2008). Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. *Schizophr. Res*, 104 (1-3), 237-245.
- Wolf, R.C., Vasic, N., Sambataro, F., Höse, A., Frasch, K., Schmid, M., & Walter, H. (2009). Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 33 (8), 1464-1473.
- World Health Organization, 1992. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines (CDDG). *World Health Organization, Geneva*. DOI: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 16-25.
- Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., McGorry, P.D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra-high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res*, 67 (2-3), 131-142.
- Zhou, Y., Dougherty, J.H., Hubner, K.F., Bai, B., Cannon, R.L., Hutson, R.K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dementia: J. Alzheimer's Assoc*, 4 (4), 265-270.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86(2), 103-26. DOI: 10.1037//0021-843x.86.2.103.

APPENDICE I

TABELLA 1: Revisione della letteratura inerente alle ricerche condotte su schizofrenia e alterazione della connettività, ritenute più esplicative.

Autore	Dimensione del campione	Metrica	Risultati
<p>Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia (2008).</p>	<p>I dati di <u>29 pazienti con schizofrenia</u> (19-58 anni) e <u>25 controlli sani</u> (20-59 anni) sono stati tratti da studi approvati dall'IRB, con consenso scritto dei soggetti, presso l'Olin Neuropsychiatry Research Center (ONRC).</p>	<p>Per la connettività funzionale: analisi tra i voxel di semi o regioni con altri voxel del cervello. Per l'estensione spaziale: analisi delle componenti indipendenti (ICA).</p>	<p><u>La connettività della componente "modalità predefinita" (A) con altre componenti era presente in modo più consistente nei pazienti</u> che nei controlli: questo aumento è stato ipotizzato che possa essere una conseguenza della distrazione dovuta a esperienze allucinatorie.</p> <p>Tuttavia, si ritiene che il lavoro futuro sia necessario per confermare questa speculazione.</p>
<p>Yingchan Wang, Weijun Tang, Xiaoduo Fan, Jianye Zhang, Daoying geng, Kaida Jiang, Dianming Zhu, Zhenhua song, Zeping Xiao, Dengtang liu, Resting-state functional connectivity changes within default mode network and the salience network after antipsychotic treatment in early-phase schizophrenia (2017).</p>	<p>Studio prospettico di 33 pazienti con diagnosi di schizofrenia e trattati con antipsicotici al Shanghai Mental Health Center; 33 controlli sani abbinati per età e sesso sono stati reclutati.</p>	<p>I controlli sani sono stati scansionati solo una volta; i pazienti sono stati scansionati prima e dopo 6-8 settimane di trattamento.</p> <p>Analisi componenti indipendenti (ICA).</p>	<p>Il DMN dei pazienti con schizofrenia ha mostrato un <u>aumento della FC nel lobo cerebrale posteriore destro, nel lobulo parietale inferiore destro e nel cingolato posteriore destro/precuneo;</u> e <u>FC diminuita nel giro frontale mediale sinistro, precuneo sinistro e giro frontale superiore sinistro.</u> La FC del <u>precuneo sinistro correlava significativamente e inversamente con il punteggio totale PANSS, e il punteggio dei sintomi negativi.</u> <u>La FC del cingolo posteriore destro/precuneo era significativamente correlata positivamente con i deliri (P1), le allucinazioni (P3) e la distorsione della realtà (P1+P3).</u> <u>La FC del giro frontale superiore sinistro correlava negativamente con i sintomi negativi, e la FC del giro frontale mediale sinistro correlava negativamente con la psicopatologia generale).</u></p> <p>La maggior parte delle aree cerebrali nel SN (salience network) ha mostrato una <u>diminuzione della FC nei pazienti, tra cui il nucleo lenticolare sinistro, il giro cingolato anteriore sinistro, il giro frontale medio destro e il giro frontale medio sinistro.</u> Solo un'area cerebrale ha mostrato una <u>FC aumentata: il giro temporale superiore sinistro.</u> La FC del <u>nucleo lenticolare sinistro è significativamente correlata negativamente con i sintomi positivi e la FC del giro temporale superiore sinistro ha mostrato una correlazione marginale significativa con il punteggio totale PANSS.</u></p>

		<p>POST TRATTAMENTO: Nel DMN, i pazienti hanno mostrato un aumento della FC dopo il trattamento nel giro temporale superiore destro, giro frontale mediale destro e giro frontale superiore sinistro e diminuzione della FC nel cingolo posteriore destro/precuneo.</p> <p>Nel SN, dopo il trattamento, i pazienti hanno mostrato una diminuzione della FC nel lobo anteriore del cervelletto destro e nell'insula sinistra.</p> <p>La FC nelle regioni cerebrali prefrontali generalmente aumentava dopo il trattamento antipsicotico.</p> <p>La corteccia cingolata e il precuneo sono stati identificati come importanti in questo studio: una minore connettività dell'ACC all'interno della componente anteriore della DMN e del precuneo all'interno della componente posteriore della DMN è stata riportata nei pazienti con scarso insight rispetto a quelli con buon insight; la connettività tra le parti anteriore e posteriore della DMN era più bassa nei pazienti che nei controlli e qualitativamente diversa tra i gruppi di pazienti con insight buono e scarso.</p> <p>→ <u>Il precuneo e il cingolo posteriore sono considerati le regioni cerebrali più critiche della DMN.</u></p> <p>La <u>FC nella corteccia frontale mediale, nel cingolo posteriore/precuneo e in altre importanti aree del cervello possono essere considerati i nodi chiave della funzione DMN che portano ai sintomi psicotici nella schizofrenia.</u></p> <p><u>Questo studio ha scoperto che la SN include principalmente l'insula bilaterale, il giro cingolato anteriore, il lobo temporale (giro temporale superiore, giro temporale medio), il giro frontale (giro frontale medio, giro frontale inferiore), e parte delle parti del sistema limbico.</u></p> <p>Le regioni cerebrali del sistema limbico possono svolgere un ruolo cruciale nel riconoscimento e nell'esecuzione della stimolazione della salienza per influenzare la <i>capacità del SN di riconoscere gli stimoli interni ed esterni, indebolendo così la capacità di "passare" tra il DMN e il CEN, risultando infine in sintomi psicotici.</i></p> <p>In questo studio, anche il <u>giro temporale superiore sinistro</u> ha mostrato una <u>connettività anormale nella SN dei pazienti</u>, e la FC di questa regione cerebrale ha mostrato una <u>tendenza alla correlazione con il punteggio totale PANSS.</u></p> <p>Gli studi sul SN a riposo nella schizofrenia hanno dato <u>risultati incoerenti</u>. Woodward et al.</p>
--	--	---

			(citato dopo) hanno osservato che le reti funzionali a riposo erano interessate in modo diverso nella schizofrenia, senza differenze nel SN. Tuttavia, alcuni studi hanno suggerito che la FC anormale nel SN si verifica principalmente nelle aree insulari, in particolare nell'insulare destro nei pazienti schizofrenici. Questo studio rivela che i pazienti con schizofrenia presentano una <u>connettività anomala nello striato (nucleo lenticolare) all'interno del SN</u> . Pertanto, propone che le aree cerebrali del sistema limbico del mesencefalo coinvolte nell'ipotesi della dopamina della schizofrenia possano essere strettamente correlate al SN.
Neil D. Woodward, Baxter Rogers, Stephan Heckers, Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia (2011).	42 pazienti con schizofrenia (n=28) e disturbo schizoaffettivo (n=14) e 61 soggetti sani di controllo abbinati per età, sesso, etnia e istruzione dei genitori. Non sono state osservate differenze significative nei dati demografici o nei sintomi clinici tra i gruppi di pazienti schizofrenici e schizoaffettivi, per questo ci si riferisce al gruppo di pazienti come <i>gruppo schizofrenia</i> .	Una sessione di scansione RS-fMRI. L'analisi di correlazione di regione-di-interesse basata sul seme è stata usata per identificare: <ul style="list-style-type: none"> - la modalità predefinita a - l'attenzione dorsale, - il controllo esecutivo - le reti di salienza. <i>FMRI a riposo: analisi seed-to-voxel; FMRI a riposo: Analisi ROI-to-ROI.</i>	La RS-fMRI ha identificato diverse reti "di ordine superiore" in stato di riposo: <ol style="list-style-type: none"> 1) La ben nota rete di modalità predefinita (DMN), che è composta da corteccia cingolata posteriore (PCC)/precunei, corteccia prefrontale ventro-mediale (vmPFC), corteccia parietale laterale e strutture del lobo temporale mesiale; 2) una rete di attenzione dorsale (DAN) composta dal solco intraparietale (IPS)/lobulo parietale superiore (SPL), campi oculari frontali (FEF), e aree visive extrastriate (temporale medio: area MT+); 3) una corteccia prefrontale dorsolaterale (dIPFC) - rete di controllo esecutivo parietale (ECN); e 4) la rete di "salienza" che include il giro frontale inferiore/corteccia insulare anteriore e il cingolo anteriore. <i>Risultati analisi seed to voxel:</i> hanno rivelato una serie di differenze tra i pazienti e i controlli nel: DMN, DAN, e ECN; ma nessuna differenza all'interno della rete di salienza. <p>I pazienti hanno dimostrato una <u>maggiore connettività tra il seme PCC ROI e il giro inferiore sinistro, giro frontale medio sinistro e giro temporale medio sinistro.</u></p> <p><i>Queste regioni non facevano parte della DMN nei controlli, in base alla connettività con il PCC, suggerendo che la topografia spaziale della DMN può essere alterata nella schizofrenia.</i></p> <p><u>I cluster che mostravano una maggiore connettività con il DMN PCC seme ROI nei pazienti si sovrapponeva con la ECN nei controlli.</u></p> <p>Nei controlli, ogni cluster era più fortemente connesso alla ECN piuttosto che al DMN. Tuttavia, <u>nei pazienti, solo il cluster del giro temporale medio sinistro era più fortemente collegato con l'ECN rispetto al DMN. I restanti due cluster, giro frontale inferiore sinistro e giro</u></p>

		<p><u>frontale medio sinistro non hanno mostrato una maggiore connettività né con il DMN né con l'ECN.</u></p> <p>Questi risultati suggeriscono che la <i>specializzazione funzionale delle regioni corticali prefrontali è alterata nella schizofrenia.</i></p> <p>In contrasto con il DMN, <u>la connettività con le ROI del seme DAN e ECN era ridotta nella schizofrenia.</u></p> <p>Nel DAN, i pazienti hanno mostrato <u>una minore connettività tra il seme IPS/SPL ROI e il giro parietale posteriore destro e una larga fascia di corteccia extrastriata, bilateralmente,</u> che includeva porzioni di area MT+, giro linguale, giro occipitale medio e giro fusiforme.</p> <p>Nell'ECN, <u>la connettività tra la ROI del seme e una regione della corteccia prefrontale destra corrispondente al giro frontale medio destro era ridotta nei pazienti schizofrenici.</u></p> <p>Non sono state rilevate differenze nella connettività con la ROI del seme della rete di salienza fronto-insulare.</p> <p>Tra i tre cluster sopra citati, che dimostrano una maggiore connettività con la ROI seme DMN (PCC) nella schizofrenia, è stata osservata una significativa correlazione positiva tra la <u>connettività PCC-giro frontale medio sinistro e i sintomi generali PANSS</u> ($r=.38$, $p=.013$) indicando che l'espansione della DMN osservata nella schizofrenia era associata a una peggiore psicopatologia generale.</p> <p><i>Risultati analisi ROI-to-ROI:</i></p> <p>Coerentemente con l'analisi seed-to-voxel: <u>la connettività media è stata ridotta nel DAN e nell'ECN, ma non nella rete di salienza; le regioni che mostrano una maggiore connettività nei pazienti erano al di fuori del "DMN normale"</u> (e dunque non inclusi in questa analisi).</p> <p>I risultati indicano che i disturbi della connettività funzionale in stato di riposo variano a seconda della rete nella schizofrenia. In particolare, i pazienti hanno dimostrato una <u>maggiore connettività tra il PCC, l'hub chiave della DMN, e le regioni del lobo prefrontale e temporale</u> normalmente non considerate parte della DMN. Al contrario, <u>la connettività era marcatamente ridotta nelle reti DAN e ECN.</u></p> <p>Nel DAN, la connettività tra la <u>ROI del seme IPS/SPL e le aree visive parietali ed extrastriate era ridotta.</u> Allo stesso modo, la connettività tra il <u>seme ECN ROI e il giro frontale medio destro era ridotta nei pazienti.</u></p> <p>I risultati si basano su studi precedenti, mostrando che <i>le regioni che dimostrano una maggiore connettività con il seme DMN ROI</i></p>
--	--	--

			<i>nei pazienti si sovrappongono con la ECN nei soggetti di controllo, e che la connettività all'interno della ECN e DAN è ridotta.</i>
Kristina C. Skåtun, Tobias Kaufmann, Nhat Trung Doan, Dag Alnæs, Aldo Córdova-Palomera, Erik G. Jönsson, Helena Fatouros-Bergman, Lena Flyckt, KaSP; Ingrid Melle, Ole A. Andreassen, Ingrid Agartz, and Lars T. Westlye. Consistent functional connectivity alterations in Schizophrenia Spectrum Disorders: a multisite study (2017).	Tre campioni indipendenti (1 dalla Norvegia e 2 dalla Svezia), costituiti da 182 persone con una diagnosi di spettro SZ e 348 controlli sani.	rs-fMRI e scansioni strutturali in uno scanner General Electric 3T Data driven per definire i nodi della rete nel cervello in combinazione con correlazioni parziali per valutare la forza di connettività tra i nodi. Analisi componenti indipendenti (ICA).	<p>L'analisi ha rivelato una <u>ridotta connettività nella SZ nelle reti frontali, sensoriali e sottocorticali</u>, che era coerente in tutti e tre i campioni.</p> <p>Il <u>lobo frontale</u> è fondamentale per le funzioni cognitive, come la pianificazione e la risoluzione dei problemi, ed è stato dimostrato che <u>nella SZ presenta una ridotta connettività</u>. Abbiamo identificato una <u>ridotta connettività tra un nodo frontale mediale e il precuneo</u>, parte del DMN.</p> <p>Le reti sensoriali erano particolarmente colpite, <u>con 5 nodi visivi che mostravano una ridotta connettività con altri nodi visivi</u>. Questo risultato si ricollega alla concezione di un'elaborazione disfunzionale dell'informazione visiva a più livelli nella SZ. <u>Tre regioni somatomotorie hanno mostrato una ridotta connettività nei pazienti</u>.</p> <p>Il <u>nodo uditivo ha mostrato una connettività alterata con le regioni temporali e frontali bilaterali</u>.</p> <p>L'interruzione del flusso di informazioni tra la corteccia uditiva e altre regioni è un meccanismo candidato che può manifestarsi sotto forma di schemi di connettività funzionale alterati.</p> <p>Insieme, questi risultati sostengono che <i>i deficit di elaborazione sensoriale</i> sono un segno distintivo della SZ. Se la qualità dell'input sensoriale è già degradata prima di essere inoltrata a processi di livello superiore che coinvolgono il lobo frontale, ciò potrebbe spiegare in parte le difficoltà cognitive osservate nella SZ.</p> <p>È stata trovata una <u>ridotta connettività talamo-temporale</u> in tutti e 3 i campioni, e una <u>ridotta connettività tra il putamen e 2 nodi premotori</u>. Poiché il circuito dei motori dei gangli della base coinvolge il talamo, il putamen e la corteccia premotoria, questi risultati possono indicare una <u>peggiore coordinazione delle vie cortico-basali e una conseguente ridotta funzione motoria</u>. Questo supporta l'ipotesi iniziale dell'articolo circa le <i>interruzioni nel circuito cortico-striatale-talamico</i>.</p> <p>In conclusione, è stata dimostrata <u>un'alterata connettività funzionale che comprende nodi cerebrali frontali, somatomotori, visivi, uditivi e sottocorticali in pazienti con SZ</u> in tre diversi campioni.</p>
Northoff G, Duncan NW. How do abnormalities in		Overview circa le anomalie	<i>Alterazioni globali:</i> la struttura della rete globale nel cervello, misurata con fMRI, sembra essere alterata nella schizofrenia. In

<p>the brain's spontaneous activity translate into symptoms in schizophrenia? From an overview of resting state activity findings to a proposed spatiotemporal psychopathology (2016).</p>		<p>dell'attività spontanea nella schizofrenia, collegate successivamente a particolari sintomi psicopatologici. Vengono discussi i risultati ottenuti utilizzando più tecniche di neuroimaging, cioè fMRI, EEG e MEG.</p>	<p>particolare, si è trovato: un maggior grado di randomizzazione delle metriche di rete, un minor numero di hub e maggiori distanze di connessione tra gli hub. Questi risultati suggeriscono che la comunicazione attraverso il cervello come una rete è meno efficiente = <i>l'efficienza globale della rete è stata trovata ridotta nei pazienti schizofrenici</i>. Queste riduzioni dell'efficacia globale sono correlate alla gravità dei sintomi psicotici complessivi. → <i>Questi dati sono compatibili con l'ipotesi che la schizofrenia sia una sindrome da disconnessione.</i> Alterazioni locali: i pazienti schizofrenici mostrano anche alterazioni più locali dei modelli di attività spontanea all'interno di specifiche reti neurali, insieme ad alterazioni nel modo in cui le diverse reti interagiscono tra loro. In primo luogo, varie indagini hanno mostrato <u>alterazioni della connettività funzionale all'interno del DMN</u>. Anche se questi non sono stati del tutto coerenti, i risultati più comuni sono: una maggiore connettività e livelli di attività maggiori. In contrasto con il DMN, <u>il CEN mostra generalmente una ridotta connettività funzionale tra le sue regioni costitutive (come la corteccia laterale prefrontale e parietale) nella schizofrenia</u>, il che è atteso dati i maggiori deficit esecutivi osservati in questi pazienti. La <u>relazione tra queste due reti sembra essere alterata nella schizofrenia</u>. Infatti, mentre nei soggetti sani l'attività di queste due reti è solitamente correlata negativamente (anti correlata = un'elevata attività dell'una è correlata a una minore attività nell'altra), <u>nei pazienti è invece correlata positivamente, con un aumento della forza di connessione e una mescolanza di segnali tra le due</u>. Questi cambiamenti nella connettività tra le due reti sono <u>correlati alla gravità dei sintomi</u>, in particolare alla gravità delle allucinazioni uditive. Per quanto riguarda le alterazioni della struttura spaziale dell'attività all'interno della rete di salienza (SN): uno studio di Palaniyappan (Palaniyappan et al., 2013) ha indagato la connettività funzionale allo stato di riposo con causalità Granger che permette di misurare la relazione causale ed eccitatoria/inibitoria tra regioni/reti. Nei partecipanti sani hanno osservato una connettività funzionale eccitatoria dall'insula anteriore destra (rAI) e dalla corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) alla DLPFC bilaterale, mentre quest'ultima ha mostrato una connettività</p>
--	--	---	--

		<p>funzionale inibitoria alla prima. <u>I soggetti schizofrenici</u>, al contrario, hanno mostrato <u>diminuzioni significative sia nella connettività eccitatoria RAI/dACC-DLPFC che nella connettività inibitoria DLPFC-RAI/dACC, implicando un disaccoppiamento o dissociazione tra SN e CEN</u>. Inoltre, le connessioni eccitatorie dalla corteccia visiva bilaterale all'ippocampo e all'insula hanno mostrato diminuzioni significative nei pazienti schizofrenici. Infine, le diminuzioni della connettività reciproca RAI/dACC-DLPFC e della connettività corteccia visiva-AI erano correlate alla gravità dei sintomi.</p> <p>Questi risultati suggeriscono un <i>equilibrio alterato tra il SN e CEN</i>, con entrambi apparentemente disaccoppiati l'uno dall'altro nella schizofrenia. Questo è stato dimostrato anche in altri studi, dove il cambiamento dell'equilibrio tra le due reti è correlato alla gravità dei sintomi di allucinazione (Manoliu et al., 2014)</p> <p>Questo studio ha anche trovato una <u>connettività ridotta tra il SN e DMN</u>. È importante notare che la connettività funzionale della rAI era correlata a una maggiore connettività funzionale tra la DMN e il CEN: <u>più bassa era la connettività funzionale dell'insula anteriore destra, più aumentava la connettività funzionale tra DMN e CEN</u>. Questi risultati suggeriscono che l'ipoattività nell'insula anteriore è legata a una relazione anormalmente forte tra DMN e CEN.</p> <p>Oltre alla DMN e al CEN, <u>la connettività tra il SN e lo striato è ridotto anche nella schizofrenia</u> (Orliac et al., 2013). Questa connettività ridotta è correlata alla gravità dei deliri (e della depressione). Poiché lo striato (come parte della rete di salienza) è centrale nell'elaborazione della ricompensa e della salienza, questi risultati danno sostegno all'"ipotesi della salienza aberrante" nella schizofrenia.</p> <p>Una regione cerebrale chiave per l'elaborazione degli stimoli provenienti dal corpo è <i>l'insula anteriore</i>. Questa regione fa parte della rete di salienza (Seeley et al., 2007), la quale altera connettività tra DMN e CEN nella schizofrenia. Questo suggerisce che le anomalie di percezione del corpo sperimentate nella schizofrenia possono essere dovute a proprietà di attività spontanea alterata in queste reti. Viene proposto che una <u>ridotta connettività funzionale tra l'insula anteriore e il DMN anteriore</u> si traduce in una definizione dell'auto-ascrizione agli stimoli corporei che vengono elaborati nell'insula (dunque ci può essere una maggiore probabilità che gli stimoli corporei</p>
--	--	--

			siano sperimentati come provenienti da oggetti nell'ambiente piuttosto che dal proprio corpo = reputati come non viventi, portando alle esperienze di meccanizzazione e riducendo la responsabilità data al proprio corpo a livello cognitivo); inoltre, <u>una maggiore connettività tra la rete di salienza e il CEN</u> può portare a percezioni alterate delle relazioni spaziali rispetto al corpo e all'ambiente (e dunque alla confusioni delle relazioni corporee viste nella schizofrenia).
Alderson-Day, B., Diederer, K., Fernyhough, C., Ford, J. M., Horga, G., Margulies, D. S., McCarthy-Jones, S., Northoff, G., Shine, J. M., Turner, J., van de Ven, V., van Lutterveld, R., Waters, F., & Jardri, R., Auditory hallucinations and the brain's resting-state networks: Findings and methodological observations (2016).		Collaborazione e dell'International Consortium on Hallucination Research (ICHR): prove che collegano le alterazioni dello stato di riposo alle allucinazioni uditive (AH) e fornisce una valutazione critica degli approcci metodologici utilizzati in questo settore. Descrizione degli studi fMRI della connettività a riposo nell'AH (nella schizofrenia e in individui non clinici) confrontati con i risultati della ricerca neurofisiologica della MRI strutturale e della ricerca sulle allucinazioni visive (VH).	<p>Risultati dello stato di riposo nella schizofrenia.</p> <p><i>Rete delle modalità predefinita:</i> Gli studi sulla schizofrenia spesso mostrano <u>connettività alterata all'interno del DMN e una ridotta anticorrelazione con le aree associate al CEN</u>, come la corteccia prefrontale dorsolaterale.</p> <p>Sezioni posteriori del DMN nella schizofrenia mostrano anche una <u>maggiore connettività alle aree sensoriali circostanti (come la corteccia occipitale laterale)</u>, che può riflettere problemi di cognizione ed esperienze insolite nel disturbo. Quando le alterazioni della DMN si correlano con i punteggi clinici, spesso si associano a valutazioni positive dei sintomi.</p> <p><i>Rete della salienza:</i> Le regioni striatali della SN includono le proiezioni del sistema dopaminergico mesolimbico (MDS), che sono importanti nell'assegnare novità e significato agli eventi sensorimotori e mentali, mentre l'insula anteriore è stata implicata nel monitoraggio degli errori di previsione basati sulla sorpresa durante il processo decisionale. In termini di dinamiche RSN, il SN è stato suggerito per assegnare salienza passando l'attenzione tra il DMN e CEN. Così, <u>l'attività interrotta del SN</u> nella schizofrenia potrebbe risultare in RSN atipicamente modulata.</p> <p><i>Rete esecutiva centrale.</i> Come notato in precedenza, l'anticorrelazione tra la DMN e le RSN orientate al compito come la CEN è spesso ridotta nella schizofrenia. Coerentemente con la disfunzione esecutiva nel Sz, <u>gli aumenti e le diminuzioni di connettività a riposo</u> sono stati riportati in questa rete, insieme a <u>correlazioni atipiche con le regioni frontotemporali</u>.</p> <p>Risultati dello stato di riposo specifici per l'AH</p> <p><i>Rete di modalità predefinita.</i> Vari articoli hanno ipotizzato un <u>legame specifico tra la funzione DMN e l'AH</u>. Per esempio, Northoff e Qin (2011) hanno proposto che le <u>interazioni a riposo tra la corteccia uditiva e parti della DMN</u> possano produrre uno stato di confusione tra stimoli esterni e attività a riposo. Il supporto è</p>

		<p>stato fornito da Jardri et al. (2013) che hanno confrontato allucinazioni e periodi di "reale riposo" in 20 adolescenti con psicosi (i partecipanti avevano AH, VH o entrambi). Le allucinazioni erano associate all'impegno spontaneo della corteccia sensoriale, specifica per modalità, insieme al disimpegno e alla più debole integrità del DMN, suggerendo che <u>gli stati instabili del DMN possono essere un importante precursore delle AH</u>. Un ulteriore supporto è venuto da Alonso-Solis et al. (2014) che hanno osservato nei pazienti con AH <u>un'atipica connettività-specifica tra gli hub della DMN e SN</u>.</p> <p><i>Rete esecutiva centrale e rete di salienza.</i> Pur non mostrando differenze nella funzione DMN, Wolf et al. (2011) hanno osservato una <u>ridotta connettività nel CEN posteriore (precuneo) e una maggiore connettività nel CEN anteriore (giro frontale medio e superiore destro)</u>, con una <u>maggiore connettività del giro frontale medio correlata alla gravità dell'AH</u>. Correlazioni con l'AH sono state osservate anche all'interno di una rete frontoparietale laterale sinistra che gli autori hanno collegato all'elaborazione e al monitoraggio del discorso: <u>AH più grave è stata associata a una minore connettività della corteccia cingolata anteriore (ACC) e a una maggiore connettività del giro temporale superiore sinistro (STG)</u>. Correlazioni tra la gravità dell'allucinazione e l'alterazione della connettività a riposo sono state riportate anche per la <u>ACC, corteccia prefrontale mediale (mPFC) e l'insula anteriore</u>.</p> <p><i>Reti Sensorimotorie.</i> La maggior parte della ricerca RSN sull'AH si è concentrata sulla connettività nelle regioni uditive e del linguaggio, osservando: una <u>connettività ampiamente ridotta tra la corteccia uditiva sinistra e le regioni limbiche in Sz + AH; riduzioni diffuse di connettività per la corteccia uditiva primaria sinistra (PAC); ridotta connettività interemisferica PAC</u>.</p> <p>Tuttavia, un recente lavoro di Chyzyk et al. (2015) ha identificato la PAC destra piuttosto che quella sinistra come discriminante chiave dello stato di AH nei pazienti Sz, evidenziando una certa incongruenza nei risultati attuali. Risultati incoerenti collegano l'attività complessiva della DMN all'AH, ma c'è la prova che <u>l'instabilità della DMN nel tempo è correlata al verificarsi delle allucinazioni</u> (Van Lutterveld R., et al. 2014). Le associazioni sono anche evidenti tra AH e connettività all'interno di SN e CEN, suggerendo che i problemi con l'elaborazione della salienza e il controllo cognitivo potrebbero contribuire a un equilibrio meno stabile tra le RSN coinvolte</p>
--	--	--

			<p>nell'attenzione esterna, guidata dai sensi. Inoltre, gli studi indicano <u>un'alterata connettività a riposo nelle regioni temporali sinistre</u> implicate nell'elaborazione uditiva e del linguaggio, anche se questi risultati richiedono una replica poiché alcuni risultati (come la connettività PAC) appaiono contraddittori.</p> <p>Paragoni con i VH</p> <p><i>Confronto dello stato di riposo nelle allucinazioni uditive e visive nella schizofrenia</i></p> <p>Quattro studi hanno specificamente confrontato partecipanti schizofrenici con AH e AH + VH. A causa del suo ruolo proposto nella salienza, Rolland et al. (2015) si sono focalizzati sulla <u>connettività del nucleo accumbens (NAc)</u>, trovando una <u>maggiore connettività tra NAc e l'insula bilaterale, il putamen, il giro paraippocampale e l'area tegmentale ventrale</u> per i partecipanti con AH + VH (rispetto al solo AH). Nel frattempo, a causa del suo coinvolgimento sia in VH che AH, Amad et al. (2014) hanno analizzato la <u>connettività ippocampale</u> in entrambi i gruppi, osservando <u>iperconnettività tra mPFC e caudato</u> nei partecipanti con AH + VH. Questi partecipanti avevano anche una <u>maggiore connettività della materia bianca tra l'ippocampo e la corteccia visiva e una maggiore ipertrofia ippocampale</u>. Al contrario, Ford et al. (2015) non hanno osservato differenze nella connettività ippocampale tra partecipanti con AH e AH + VH, ma hanno invece riportato <u>un'iperconnettività tra corteccia visiva e amigdala</u>, specifica per quelli con AH + VH.</p>
<p>Wolf ND, Sambataro F, Vasic N, et al. Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations (2011).</p>	<p>10 pazienti destrimani con schizofrenia che avevano AVH persistenti e refrattari al trattamento e 14 controlli non medicati, abbinati.</p>	<p>Analisi componenti indipendenti (ICA)</p>	<p>Nei controlli e nei pazienti, sono state selezionati 4 COI che erano spazialmente correlati con le maschere prefrontali a priori derivate dall'atlante AAL (Tzourio-Mazoyer N., et al). Sono stati identificati i seguenti modelli di rete. <u>La prima COI (sinistra fronto-temporo-parietale)</u> ha rivelato un modello spaziale che comprende prevalentemente la corteccia prefrontale bilaterale (corteccia prefrontale dorso-laterale sinistra lateralizzata e ventro- laterale, corteccia prefrontale mediale e superiore) e regioni temporoparietali di sinistra. <u>La seconda COI (frontoparietale destra)</u> ha rivelato una rete che comprende regioni prefrontali ventro e dorsolaterali lateralizzate a destra, aree parietali superiori e inferiori, la corteccia cingolata dorsale e posteriore e il precuneo. <u>La terza COI (controllo esecutivo)</u> comprendeva la corteccia prefrontale ventrolaterale bilaterale, le regioni prefrontali anteriori, la corteccia cingolata e le aree parietali medie e inferiori bilaterali. <u>Il quarto COI (DMN)</u> ha mostrato un modello di regioni</p>

			<p>prevalentemente corticali della linea mediana, come descritto in dettaglio da studi precedenti sulla funzione DMN. La rete visiva comprendeva le aree visive primarie e secondarie.</p> <p>All'interno della RSN fronto-temporo-parietale sinistra, il gruppo di pazienti ha <u>mostrato meno connettività nella corteccia cingolata anteriore sinistra (ACC) e nella corteccia cingolata posteriore destra</u>. Abbiamo trovato una <u>maggiore connettività nel giro temporale medio e superiore sinistro (MTG/STG) e nel MTG destro nei pazienti rispetto ai controlli</u>.</p> <p>All'interno della RSN frontoparietale destra, il gruppo di pazienti ha mostrato una <u>maggiore connettività nel giro frontale medio destro</u>.</p> <p>All'interno della RSN di controllo esecutivo, i pazienti hanno mostrato <u>meno connettività nel precuneo sinistro e una maggiore connettività nel MFG destro e nel giro frontale superiore</u>.</p> <p>Nessuna differenza è stata osservata tra i controlli e i pazienti all'interno del DMN e della rete visiva. Quando si considera la gravità complessiva dell'AVH, abbiamo trovato <u>correlazioni tra la connettività funzionale e le misure psicometriche nella ACC sinistra, STG sinistro e MFG destro</u>.</p> <p>Sono state rilevate regioni di <u>connettività anormale all'interno di un sistema fronto-temporo-parietale sinistro</u>.</p> <p>In particolare, una connettività <i>disrupted</i> è stata osservata della corteccia temporale e cingolata: dove i pazienti hanno mostrato una <u>minore connettività nella corteccia cingolata e una maggiore connettività nelle regioni temporali bilaterali</u> rispetto ai controlli.</p> <p>Le differenze di connettività nei pazienti con AVH sono state rilevate anche nel <u>frontoparietale destro e nella rete del controllo esecutivo</u>.</p> <p>I pazienti hanno mostrato un <u>aumento della connettività funzionale nelle regioni predominanti prefrontali</u> rispetto ai controlli.</p> <p>Inoltre, il modello di disconnettività comprendeva per lo più regioni dell'emisfero destro. <u>L'attivazione anormale delle regioni dell'emisfero destro</u> è un dato frequentemente riportato nei pazienti che hanno AVH, dove i cambiamenti di attivazione sono stati più coerentemente riportati per le aree della corteccia prefrontale e temporale.</p>
<p>H. Karbasforoushan and N.D. Woodward, Resting-State Networks in</p>		<p>Revisione degli ultimi risultati degli studi fMRI a riposo sulla schizofrenia</p>	<p>1) La connettività della DMN è alterata nella schizofrenia. I risultati variano da uno studio all'altro; tuttavia, la maggioranza delle indagini ha riportato <u>un'iperconnettività della DMN</u>.</p> <p>2) La connettività allo stato di riposo della corteccia pre(rontale) <u>(PFC) è ridotta</u> nella</p>

<p>Schizophrenia (2012).</p>			<p>schizofrenia, in particolare la connettività intra-PFC.</p> <p>3) <u>Le reti cortico-sottocorticali</u>, comprese quelle talamocorticali, fronto limbiche e cortico-cerebellari sono <u>alterate nella schizofrenia</u>.</p> <p>4) I risultati preliminari indicano che la <u>connettività funzionale all'interno delle reti uditive/linguistiche e dei gangli della base è legata a specifici sintomi clinici</u>, tra cui allucinazioni uditive/verbali e deliri.</p> <p>5) Le misure della topologia delle reti cerebrali intere basate sulla teoria dei grafi indicano che <u>le reti cerebrali funzionali nella schizofrenia sono caratterizzate da una ridotta small-worldness, da una connettività di grado inferiore degli hub cerebrali e da una ridotta modularità</u>.</p> <p>6) Alcune delle alterazioni della connettività funzionale osservate nei probandi sono pre-inviolate in parenti non affetti, sollevando la <u>possibilità che la disconnettività funzionale sia un endofenotipo legato al rischio genetico per la schizofrenia</u>.</p> <p>Insieme, questi risultati forniscono un ampio sostegno alle teorie della disconnettività della schizofrenia.</p>
------------------------------	--	--	--