



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

U.O.C. PSICHIATRIA 3

TESI DI LAUREA

**Interazione tra polygenic risk score per schizofrenia e disturbo
bipolare e attività prefrontale a riposo: associazione con i sintomi
depressivi nei disturbi dello spettro della schizofrenia**

RELATORE: Prof. Fabio Sambataro

CORRELATRICE: Dott.ssa Giulia Cattarinussi

LAUREANDO: Jacopo Balduino matricola 2000649

ANNO ACCADEMICO 2025/ 2026



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

U.O.C. PSICHIATRIA 3

TESI DI LAUREA

**Interazione tra polygenic risk score per schizofrenia e disturbo
bipolare e attività prefrontale a riposo: associazione con i sintomi
depressivi nei disturbi dello spettro della schizofrenia**

RELATORE: Prof. Fabio Sambataro

CORRELATRICE: Dott.ssa Giulia Cattarinussi

LAUREANDO: Jacopo Balduino matricola 2000649

ANNO ACCADEMICO 2025/ 2026

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. LA SCHIZOFRENIA.....	5
1.1.1. DEFINIZIONE	5
1.1.2. EPIDEMIOLOGIA	6
1.1.3. EZIOLOGIA	7
1.1.4. TERAPIA	12
1.1.5. PROGNOSI	15
1.2. DISTURBO BIPOLARE	18
1.2.1. DEFINIZIONE	18
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	21
1.2.3. EZIOLOGIA	22
1.2.4. TERAPIA	26
1.2.5. PROGNOSI	30
1.3. CONTINUUM SCHIZOFRENIA-DISTURBO BIPOLARE	33
1.4. IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLO STUDIO DELLA SCHIZOFRENIA E DEL DISTURBO BIPOLARE	39
1.4.1. GENERALITA' SULLA RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE.....	39
1.4.2. fMRI	40
1.4.3. ALTERAZIONE NEUROANATOMICHE E FUNZIONALI NELLA SCHIZOFRENIA E NEL DISTURBO BIPOLARE	43
2. SCOPO DELLO STUDIO	47
3. MATERIALI E METODI	49
3.1. PARTECIPANTI (SOGGETTI SANI E CON SCHIZOFRENIA).....	49
3.2. CALCOLO DEL POLYGENIC RISK SCORE DI SCHIZOFRENIA	51
3.3. ACQUISIZIONE E PRE-PROCESSING DEI DATI DI RISONANZA MAGNETICA (SOGGETTI SANI E CON SCHIZOFRENIA)	54
3.4. ANALISI MRI.....	57
3.5. ANALISI STATISTICHE	58
4. RISULTATI	61

4.1. ASSOCIAZIONE TRA RISCHIO CUMULATIVO PER SCZ E BD E ATTIVITA' FUNZIONALE A RIPOSO IN PARTECIPANTI SANI	61
4.2. CORRELAZIONE TRA DPLFC fALFF E SINTOMI DELL'UMORE IN PAZIENTI CON SCZ.....	63
5. DISCUSSIONE	65
6. CONCLUSIONI.....	70
APPENDICE	71
BIBLIOGRAFIA	77

RIASSUNTO

Introduzione: Il rischio di schizofrenia (SCZ) e disturbo bipolare (BD) è caratterizzato da una genetica complessa con un'ereditabilità stimata di circa l'80%. La letteratura recente ha evidenziato che diversi geni sono implicati nel rischio di SCZ e di BD, e che la genetica dei due disturbi è in parte condivisa. Inoltre, SCZ e BD presentano caratteristiche cliniche comuni, tra cui la disregolazione dell'umore, che è pervasiva nel BD, ma è anche comunemente osservata nella SCZ. Pertanto, è possibile che un effetto combinato del *background* genetico rilevante per SCZ e BD influenzi la struttura e la funzione delle regioni cerebrali implicate nell'elaborazione delle emozioni, che è alla base della regolazione dell'umore, e che questa modulazione sia rilevante per i sintomi correlati all'umore nella SCZ. In questo studio, abbiamo indagato in soggetti sani l'interazione tra il rischio genetico cumulativo per SCZ e BD sull'attività cerebrale a riposo in aree cerebrali rilevanti per l'elaborazione emotiva. Inoltre, abbiamo testato la relazione tra i fenotipi cerebrali modulati da tale interazione e i sintomi correlati all'umore nella SCZ.

Metodi: Sono stati reclutati 263 soggetti sani (PS); M: 126, età media $\pm$ DS: 26.6 $\pm$ 7.1. Tutti i partecipanti sono stati genotipizzati e sono stati ricavati punteggi di rischio poligenico (PRS) per SCZ e BD a due livelli di associazione statistica con la diagnosi secondo gli ultimi studi di associazione *genome-wide* (GWA: $p < 5 \cdot 10^{-8}$ – PRS_SCZ_GWA, PRS_DB_GWA; associazione a $p < 0.05$ – PRS_SCZ_05, PRS_DB_05). Inoltre, sono stati inclusi 40 soggetti con diagnosi di SCZ (SCZ; M: 31, età media $\pm$ DS: 37.5 $\pm$ 8.6), presenti nel database *Consortium for Neuropsychiatric Phenomics*, i cui sintomi depressivi sono stati misurati con la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (rs-fMRI). Dai dati di imaging, sono stati calcolati l'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF), l'ampiezza frazionaria delle fluttuazioni a bassa frequenza (fALFF) e l'omogeneità regionale (Reho). È stata utilizzata una regressione multipla, con significatività fissata a $p_{FDR} < 0.05$, per studiare l'associazione tra PRS-SCZ e PRS-BD e la loro

interazione sulle misure strutturali e funzionali della risonanza magnetica, utilizzando età, sesso e scanner come covariate. Successivamente, sono stati comparati tramite ANOVA i segnali fALFF dei PS ed SCZ estratti delle aree cerebrali risultate associate all'interazione fra PRS-SCZ e PRS-DB nel campione di PS. Inoltre, è stata effettuata una correlazione di Spearman fra il segnale fALFF degli SCZ nelle stesse aree e i punteggi della HAMD, con età e sesso come covariate.

Risultati e Conclusioni: I risultati di fMRI hanno mostrato un'interazione significativa fra i due PRS_05 sul segnale fALFF dell'area 8 di Broadmann sinistra ($p_{FDR}=0.019$) e dell'area 39 di Broadmann destra ($p_{FDR}=0.015$) nei PS, aree in cui i segnali sono risultati differenti fra PS e SCZ ($p=0.0001$, $p=0.0006$). Il test di Spearman ha indicato una correlazione negativa significativa ($\rho = -0.345$, $p=0.034$) fra il segnale fALFF dell'area 8 di Broadmann negli SCZ e i sintomi clinici dell'HAM-D. Questi risultati suggeriscono che il rischio genetico per la SCZ converge con il rischio genetico per il BD nell'influenzare fenotipi funzionali in aree prefrontali, e che tali fenotipi sono rilevanti per la disregolazione dell'umore nella SCZ.

ABSTRACT

Introduction: The risk of schizophrenia (SCZ) and bipolar disorder (BD) is characterized by complex genetics with an estimated heritability of approximately 80%. Recent literature has highlighted that several genes are implicated in the risk of SCZ and BD, and that the genetics of the two disorders are partly shared. Furthermore, SCZ and BD share common clinical features, including mood dysregulation, which is pervasive in BD but is also commonly observed in SCZ. Therefore, it is possible that a combined effect of genetic background relevant to SCZ and BD influences the structure and the function of brain regions implicated in emotion processing, which underlies mood regulation, and that this modulation is relevant to mood-related symptoms in SCZ.

In this study, we investigated in healthy subjects the interaction between cumulative genetic risk for SCZ and BD on resting brain activity in brain areas relevant to emotional processing. Furthermore, we tested the relationship between brain phenotypes modulated by this interaction and mood-related symptoms in SCZ.

Methods: 263 healthy subjects (PS) were recruited; M: 126, mean age $\pm$ SD 26.6 $\pm$ 7.1.

All participants were genotyped and polygenic risk score (PRS) were derived for SCZ and BD at two levels of statistical association with diagnosis according to the latest genome-wide association studies (GWA: $p < 5 \cdot 10^{-8}$ – PRS_SCZ_GWA, PRS_DB_GWA; associazione a $p < 0.05$ – PRS_SCZ_05, PRS_DB_05). Additionally, 40 subjects diagnosed with SCZ were included in the study (SCZ; M: 31, mean age $\pm$ DS: 37.5 $\pm$ 8.6), selected in the Consortium for Neuropsychiatric Phenomics database, whose depressive symptoms were measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD). All the subjects underwent resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI). From the imaging data, we have calculated the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF), the fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF), and regional homogeneity (Reho). Multiple regression, with significance set at $p\text{FDR} < 0.05$, was used to study the association between PRS-SCZ and PRS-BD and their interaction on structural and functional measures of MRI, using age, sex and scanner as covariates.

Subsequently, the fALFF signals of PS and SCZ extracted from brain areas found to be associated with the interaction between PRS-SCZ and PRS-BD in the PS sample were compared by ANOVA. Furthermore, a Spearman correlation was performed between the fALFF signal of SCZ in the same areas and HAMD scores, with age and sex as covariates.

Results and Conclusions: The fMRI results showed a significant interaction between the two PRS_05 on the fALFF signal of the left Broadmann area 8 (pFDR=0.019) and the right Broadmann area 39(pFDR=0.015) in the PS, areas where the signals were found to be different between PS and SCZ ($p=0.0001$, $p=0.0006$). Spearman's test indicated a significant negative correlation ($\rho = -0.345$, $p=0.034$) between Broadmann area 8 fALFF signal in SCZs and clinical symptoms of HAM-D. These results suggest that genetic risk for SCZ converges with genetic risk for BD in influencing functional phenotypes in prefrontal areas, and that such phenotypes in prefrontal areas, and that such phenotypes are relevant for mood dysregulation in SCZ

1. INTRODUZIONE

1.1. LA SCHIZOFRENIA

1.1.1. DEFINIZIONE

La schizofrenia è una grave patologia psichiatrica cronica facente parte dei disturbi dello spettro schizofrenico. Questa si presenta come una sindrome clinicamente molto eterogenea, caratterizzata da sintomi estremamente variabili, nessuno dei quali patognomnico, raggruppabili in tre diverse categorie: sintomi positivi (riconoscibili come un'amplificazione o distorsione di una funzione normalmente presente), sintomi negativi (definiti come una mancanza di una funzione normalmente presente) e sintomi cognitivi. (1)

Secondo il DSM-5-TR, la diagnosi di schizofrenia si può porre se vengono rispettati i seguenti criteri:

A. Due (o più) dei seguenti sintomi, ciascuno presente per una parte significativa di tempo durante un periodo di 1 mese (o meno se trattati con successo). Almeno uno di questi deve essere [1], [2] o [3]:

1. Deliri.
2. Allucinazioni.
3. Eloquio disorganizzato (es. frequente deragliamento o incoerenza).
4. Comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico.
5. Sintomi negativi (ovvero: diminuzione dell'espressione delle emozioni o abulia).

B. Per una parte significativa di tempo dall'esordio del disturbo, il livello di funzionamento in una o più aree principali, come il lavoro, le relazioni interpersonali o la cura di sé, è marcatamente al di sotto del livello raggiunto prima dell'esordio (oppure, quando l'esordio è nell'infanzia o nell'adolescenza, si verifica il mancato raggiungimento del livello atteso di funzionamento interpersonale, scolastico o lavorativo).

C. Segni continuativi del disturbo persistono per almeno 6 mesi. Questo periodo di 6 mesi deve includere almeno 1 mese di sintomi (o meno se trattati con successo) che soddisfano il Criterio A (fase attiva) e può includere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici o residui, i segni del disturbo possono manifestarsi solo attraverso sintomi negativi o attraverso due o più sintomi elencati nel Criterio A presenti in forma attenuata (es. convinzioni bizzarre, esperienze percettive insolite).

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 con i sintomi della fase attiva, oppure
2. Se i disturbi dell'umore si sono verificati durante la fase attiva, sono stati presenti per una minoranza della durata totale dei periodi attivi e residui della malattia.

E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (es. una droga d'abuso, un farmaco) o a un'altra condizione medica.

F. Se è presente una storia di disturbo dello spettro autistico o di un disturbo della comunicazione a esordio infantile, la diagnosi aggiuntiva di schizofrenia viene posta solo se sono presenti anche deliri o allucinazioni rilevanti, oltre agli altri sintomi richiesti della schizofrenia, per almeno 1 mese (o meno se trattati con successo).(1)

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La schizofrenia colpisce circa una persona ogni cento nel mondo (0,7-1%) (1) con una distribuzione geografica pressoché omogenea suggerendo quindi che i fattori culturali, sociali o climatici non abbiano un ruolo determinante nell'eziologia della malattia (2)

Uomini e donne sono interessati in rapporto 1,4:1, con differenze nell' insorgenza e nella presentazione clinica tra i due sessi. Il picco di insorgenza risulta infatti

anticipato di cinque anni negli uomini rispetto alle donne. In particolare, negli uomini il picco si presenta tra i 20 e i 28 anni mentre per le donne tra i 26 e i 32 con un secondo picco in età peri menopausale. Tale evidenza potrebbe suggerire un effetto protettivo degli estrogeni che ritarda l'esordio della malattia e mitiga la gravità dei primi sintomi(2). Per quanto riguarda la presentazione clinica, negli uomini si è osservato che è più frequente avere sintomi negativi e cognitivi associati a una scarsa risposta al trattamento mentre nelle donne la schizofrenia è associata solitamente a una prognosi migliore ed è più frequente avere manifestazioni associate a una disfunzione della componente affettiva con i sintomi positivi che prevalgono (1).

Tale patologia porta inoltre una riduzione significativa della qualità di vita e dell'aspettativa di vita degli affetti, più del 50% presentano problemi psichiatrici intermittenti ma di lunga durata, e circa il 20% sviluppa sintomi cronici e disabilità. Tale condizione, anche nei pazienti meno gravi compromette ampiamente la qualità di vita come testimoniano i dati relativi al tasso di disoccupazione estremamente elevato (80-90%) e all'aspettativa di vita ridotta di circa dieci anni rispetto alla popolazione media, derivanti da molteplici cause come la scarsa igiene, l'esposizione a sostanze stupefacenti, il fumo, la limitata osservanza verso i controlli medici e le complicanze derivanti dalla terapia (3).

1.1.3. EZIOLOGIA

1.1.3.1. FATTORI GENETICI

La schizofrenia è un disturbo con ereditarietà genetica complessa a trasmissione non mendeliana, in cui fattori genetici e ambientali interagiscono secondo il modello diathesis-stress. Su tale base, affinché questa patologia possa insorgere è fondamentale avere una predisposizione genetica che deve però essere associata anche ad una componente ambientale che può essere più o meno impattante (4) . Dal punto di vista genetico, l'architettura genetica del disturbo è molto eterogenea. Nel 2022 la complessità genetica del disturbo è stata indagata da un ampio studio di associazione *genome-wide* (GWAS) che ha analizzato il DNA di circa 77.000 persone con la schizofrenia e oltre 240.000

controlli arrivando ad individuare 287 loci genetici indipendenti associati alla diagnosi di schizofrenia(5). Questa indagine ha permesso di definire la schizofrenia come una malattia fortemente poligenica il cui rischio dipende da moltissime varianti comuni associate a un aumentato rischio di insorgenza della patologia. In relazione alla patogenesi della malattia si può arrivare ad approssimare il peso della componente genetica all'80%, mentre quella ambientale influisce per il restante 20%. Su tale base, è possibile considerare la predisposizione allo sviluppo della schizofrenia come ereditabile (6). Le varianti genetiche associate allo sviluppo di schizofrenia sono altamente specifiche per quanto attiene ai neuroni e riguardano nello specifico geni coinvolti nell'organizzazione sinaptica, nella trasmissione sinaptica, nello sviluppo e nella differenziazione neuronale. Le alterazioni genetiche non sembrano limitate a una specifica area cerebrale, ma coinvolgono reti neurali diffuse. Tra i geni più importanti sequenziati dallo studio GWAS si possono trovare i seguenti:

- Il gene COMT che sintetizza la Catecol-O-metiltransferasi, un enzima che degrada le catecolamine, principalmente attivo a livello della corteccia prefrontale;
- I geni GRIN2A/GRIN2B che sintetizzano le subunità del recettore NMDA del glutammato e permettono di supportare l'ipotesi patogenetica glutamatergica;
- Il gene CACNA1C che sintetizza per la subunità $\alpha 1C$ dei canali del calcio voltaggio dipendenti e permettono di regolare l'ingresso di calcio nel neurone (5).

Una strategia comunemente utilizzata per delineare il profilo di rischio genetico di una patologia così complessa come la schizofrenia è il calcolo di un punteggio di rischio poligenico (*polygenic risk score*, PRS) che rappresenta una misura che permette di stimare la predisposizione genetica di un individuo a sviluppare la malattia, sulla base della somma delle dimensioni dell'effetto ponderale degli alleli significativi al GWAS sulla diagnosi. In aggiunta, tale valore di rischio indicizza il rischio poligenico cumulativo per la schizofrenia per ciascun individuo.

Il PRS attualmente viene principalmente usato in ambito di ricerca e, anche se non è applicabile come test diagnostico deterministico, permette di calcolare un rischio relativo rispetto alla popolazione generale nello sviluppo della malattia. Avere un PRS elevato significa che l'individuo ha una probabilità maggiore di sviluppare la schizofrenia rispetto a una persona con un punteggio inferiore; tuttavia, non garantisce che la malattia si manifesterà (6). Infatti, non tutti i loci sono equivalenti e agiscono in modo diverso, alcuni sono sensibili all'ambiente, mentre altri agiscono in modo più "additivo". In particolare, un importante studio ha evidenziato come i PRS derivanti dalle varianti genetiche più significative interagiscano maggiormente con l'ambiente rispetto a varianti meno significative.(7) Conseguentemente se ne deduce che i singoli loci agiscono in maniera diversa e l'influenza dell'ambiente in questo contesto è cruciale sin dal periodo neonatale durante il quale il manifestarsi di complicanze precoci della vita (ELCs) promuove notevolmente l'aumento del rischio di insorgenza (4). È stato osservato che il PRS risulta essere più predittivo nei soggetti esposti a eventi precoci avversi (ELCs) rispetto a quelli non esposti. In tali individui, infatti, si riscontrano punteggi di rischio genetico mediamente più elevati (6). Nel complesso, il PRS contribuisce a spiegare circa il 6 % della variabilità individuale nel rischio di schizofrenia; tuttavia, nei soggetti con ELCs il corrispondente valore informativo aumenta significativamente, suggerendo che il rischio genetico contribuisca in misura maggiore alla vulnerabilità alla malattia. Al contrario, in assenza di ELCs, il potere predittivo del PRS si riduce sensibilmente e il rischio genetico da solo non è sufficiente a spiegare l'insorgenza del disturbo (4). Sulla base di tali evidenze, si può comprendere come l'ambiente giochi quindi un ruolo fondamentale nella patogenesi ancor prima della nascita.

Gli studi sulla concordanza genetica hanno ben documentato questo aspetto. Mentre nella popolazione generale il rischio di insorgenza si aggira attorno allo 0,7-1%, tra i familiari delle persone affette la percentuale aumenta gradualmente: si osserva infatti una concordanza del 9% tra fratelli, del 15-17% tra gemelli dizigoti e del 48% tra gemelli monozigoti. Paragonando i dati tra gemelli monozigoti ed eterozigoti, si ribadisce l'influenza della componente genetica nella patogenesi. Tuttavia, questa non è da sola sufficiente a causare la malattia, come dimostra il

fatto che la concordanza tra monozigoti non raggiunge il 100% (8). D'altro canto, il confronto tra fratelli e gemelli dizigoti, i quali dovrebbero condividere la stessa percentuale di genoma, ci ha dato la possibilità di ribadire l'importanza dell'ambiente già da prima della nascita del feto. Infatti, si è visto in questi casi come la concordanza genetica sia maggiore nei gemelli eterozigoti rispetto ai fratelli, probabilmente poiché hanno condiviso lo stesso ambiente placentare durante la gravidanza, evidenziando l'importanza delle ELCs nella patogenesi. Come precedentemente accennato, solo i PRS costruiti dalle varianti GWAS più significative interagiscono fortemente con le complicanze prenatali, presentando un comportamento biologico specifico. Questi loci sono attivi prima della completa formazione cerebrale e agiscono indirettamente modulando l'ambiente fetale attraverso la placenta, dove vengono ampiamente espressi geni coinvolti nelle risposte cellulari allo stress, all'ipossia e al metabolismo, strettamente regolati da condizioni di stress prenatale.(4)

1.1.3.2. FATTORI AMBIENTALI

Quanto evidenziato finora definisce come la genetica diventi un fattore di rischio solo in un contesto biologico sfavorevole, possiamo quindi capire quanto cruciale sia il ruolo dell'ambiente nella patogenesi della malattia (3). In tale contesto, è possibile raggruppare i principali fattori ambientali in tre macrogruppi:

1. Fattori prenatali;
2. Fattori perinatali;
3. Fattori postnatali (e durante la vita).

Tra i fattori prenatali possiamo evidenziare:

- Stress materno durante la gravidanza il quale può alterare lo sviluppo del sistema nervoso fetale;
- Infezioni materne che portano all'attivazione del sistema immunitario materno inducendo uno stato infiammatorio che interferisce con lo sviluppo cerebrale fetale;
- Malnutrizione materna nel corso della gravidanza, in particolare carenza di nutrienti essenziali per il cervello come l'acido folico;

- Ritardo di crescita intrauterina, associabile a un ambiente prenatale subottimale che può essere associato ad anomalie neurologiche come l'allargamento ventricolare, riduzione ippocampale spesso osservati in bambini con un basso peso alla nascita;
- Pre -eclampsia;
- Incompatibilità del fattore Rh (9).

Tra i fattori perinatali invece si possono considerare:

- Fattori di rischio legati a complicanze ostetriche come:
 - ipossia nel periodo perinatale, che produrrebbe alterazioni riguardanti la regolazione dei geni associati al neurosviluppo
 - estrazione con il forcipe
 - parto prematuro
- età paterna avanzata, questa si associa a un numero maggiore di mutazioni *de novo* probabilmente dovuto a una riduzione dell'efficienza di eliminazione degli spermatozoi non funzionanti;
- depressione materna e/o il fatto di non essere desiderati possono portare all'attivazione dell'asse ipotalamo-surrene dello stress, con un aumento dei livelli di cortisolo e conseguenze anche sul neonato(10);
- carestia nel periodo post-natale;
- nascita nel periodo invernale-inizio primavera, che potrebbe esporre talvolta il neonato a virus prevalentemente di natura influenzali ed indurre un aumento del rischio associato di incidenza (9).

Le ELCs hanno un peso notevole nell'insorgenza della malattia, anche se tuttavia esistono i fattori post-natali che non devono essere ignorati, tra i quali si possono evidenziare:

- vivere in aree urbane e/o in ambienti stressanti associati a livelli elevati di inquinamento e ad una maggior probabilità di contrarre infezioni;
- un basso status socioeconomico che predispone a condizioni di stress cronico o a situazioni di abuso, trascuratezza, maltrattamenti;
- l'immigrazione la quale può associarsi a condizioni di stress cronico dovuto a situazioni di discriminazione, di isolamento e stress sociale;

- l'assunzione di cannabis può slatentizzare la malattia in soggetti predisposti conseguentemente alla concentrazione di delta-9-tetraidrocannabinolo che porta a un maggior rilascio di dopamina inducendo effetti psicotico mimetici;
- traumi cranici, epilessia, malattie autoimmuni o infezioni gravi sono altri esempi di eventi che possono andare a interessare il sistema nervoso e indurre stati di infiammazione cerebrale(11).

Potenzialmente, è quindi possibile considerare numerosi fattori di rischio che intervengono nell'insorgenza della malattia. A tal riguardo, è importante dare il corretto peso ai vari fattori sia genetici che ambientali. Secondo l'ipotesi del neurosviluppo, la principale teoria patogenetica, la schizofrenia deriverebbe da alterazioni dello sviluppo cerebrale verificatesi durante la gravidanza e l'infanzia. In questo periodo critico, l'interazione gene-ambiente nei soggetti predisposti innesca processi infiammatori che compromettono lo sviluppo neuronale e alterano le connessioni cerebrali, aumentando così la vulnerabilità alla malattia (3). In particolare, nei pazienti schizofrenici sono stati osservati cambiamenti volumetrici con una riduzione della sostanza grigia a livello prefrontale dovuto a un'alterazione dei principali processi di sviluppo cerebrale come quelli di proliferazione, migrazione, arborizzazione e mielinizzazione neuronale (3). In aggiunta, si osserva anche un'importante alterazione nel processo di potatura ("pruning") sinaptica il quale avviene durante l'adolescenza a livello delle sinapsi eccitatorie portando così nei pazienti schizofrenici a un aumento dell'eccitabilità associabile a comportamenti impulsivi, alterati e scarsamente controllati (3).

1.1.4. TERAPIA

Il trattamento di prima linea della schizofrenia si basa principalmente sulla terapia farmacologica tramite antipsicotici, ma per avere un ottimale risposta terapeutica è fondamentale fornire al paziente un supporto psicosociale integrato, privilegiando la gestione territoriale e riservando l'ospedalizzazione solo ai casi più gravi (12).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, per capire i principali target dei farmaci antipsicotici bisogna comprendere anche le basi biologiche della

schizofrenia e quindi le principali anomalie biochimiche che la contraddistinguono (13). Alla base dell'insorgenza della schizofrenia c'è un intreccio di alterazioni biochimiche che interessano tre neurotrasmettitori:

- **Il sistema dopaminergico:** questo nei pazienti con schizofrenia è associato a un'iperattività a livello del sistema mesolimbico (causante quelli che sono i sintomi positivi come i deliri) e a un'ipoattività del sistema mesocorticale con una conseguente ridotta attivazione a livello della corteccia prefrontale (causante sintomi negativi come l'apatia);
- **Il sistema glutammatergico:** in quest'ambito è molto importante il ruolo del recettore NMDA strettamente collegato con quello dopaminergico, antagonizzando i recettori NMDA si induce difatti un aumento del *firing* neuronale a livello della corteccia prefrontale (13);
- **Il sistema serotoninergico:** a questo livello è molto importante l'azione del recettore 5-HT_{2A} a livello del quale agiscono gli antipsicotici atipici che promuovono l'attività serotoninergica a livello mesocorticale portano ad una riduzione dell'inibizione dopaminergica promuovendo un miglioramento dei sintomi negativi (14).

Attualmente i principali farmaci a nostra disposizione per il trattamento sono gli antipsicotici, che si suddividono in antipsicotici tipici e atipici. Gli antipsicotici tipici o di prima generazione principalmente agiscono andando a bloccare i recettori dopaminergici D₂ ma anche i recettori muscarinici M₁, istaminergici H₁ e adrenergici Alpha₁ (15). Questi farmaci (come clorpromazina e aloperidolo) sono responsabili di una riduzione dei sintomi positivi per la loro azione a livello del sistema mesolimbico, ma sono associati anche a numerosi effetti collaterali che è importante considerare. Tra questi ultimi, in primis, ci sono gli effetti motori extrapiramidali (distonie acute, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardiva) ma si possono avere anche effetti a livello endocrinologico, del sistema nervoso e cardiometabolici, portando, di conseguenza, a una severa compromissione della qualità di vita dei pazienti. Inoltre, una ridotta percentuale di pazienti geneticamente predisposti può sviluppare la sindrome maligna da neurolettici, condizione potenzialmente fatale caratterizzata da rigidità muscolare e da un'alterazione del funzionamento del sistema nervoso autonomo (16). Gli antipsicotici tipici agiscono

antagonizzando il recettore D2, determinando un miglioramento dei sintomi positivi; tuttavia, l'azione su tale recettore a livello mesocorticale riduce ulteriormente i livelli di dopamina, aggravando i sintomi negativi e cognitivi. Per ovviare a questo limite, sono stati sviluppati gli antipsicotici atipici caratterizzati da un profilo multi-recettoriale (recettori D2, H1, M3, 5HT2C). In particolare, il loro meccanismo di azione si basa sull'antagonismo dei recettori 5HT2A facilitando così il rilascio di dopamina a livello della via mesocorticale e riducendo così l'impatto sui sintomi negativi e cognitivi (14). Gli antipsicotici atipici sono difatti moderatamente efficaci anche verso i sintomi cognitivi e negativi e riducono i sintomi extrapiramidali; tuttavia, promuovono un aumento di peso e il rischio di sviluppo di sindromi metaboliche (16). Tali farmaci possono essere suddivisi e classificati nei quattro gruppi seguenti:

- Pines (olanzapina, quetiapina, clozapina) più eterogenei dal punto di vista recettoriale;
- Pips (aripirazolo) agonisti parziali su D2 e D3;
- Dones (lurasidone, risperidone) agiscono su D2;
- Rips (cariprazina) agonista parziale D2, D3, 5HT1A.

Sebbene si disponga di un ampio arsenale terapeutico, ad oggi non esiste un trattamento risolutivo per la schizofrenia (15). Le linee guida internazionali consolidate raccomandano unanimemente gli antipsicotici come prima linea di trattamento; tuttavia, persistono differenze nazionali negli algoritmi terapeutici e nel supporto psicosociale, con conseguenti differenze negli standard assistenziali nazionali (12).

Oltre al trattamento farmacologico, è molto importante considerare gli effetti collaterali di tale trattamento proteggendo fin dall'inizio della terapia, la salute fisica e metabolica del paziente consentendogli di mantenere uno stile di vita sano nei limiti del possibile. Un ulteriore problema, frequentemente riscontrato nel trattamento della schizofrenia, è la resistenza farmacologica che il paziente sviluppa nel tempo. Le linee guida, infatti, raccomandano di non procrastinare il cambio di terapia in caso di inefficacia del trattamento, definendo tempistiche precise per la rivalutazione clinica. In particolare, una volta confermata la farmacoresistenza,

numerose evidenze supportano l'impiego tempestivo della clozapina, che rappresenta l'opzione farmacologica di riferimento nei casi resistenti, nonostante venga spesso da molti clinici evitata a causa della necessità di frequenti monitoraggi ematici. (12)

A livello farmacologico la ricerca si sta muovendo verso lo sviluppo di nuovi farmaci che non mirano solo alla dopamina ma principalmente verso i recettori nicotinici e muscarinici (per migliorare le funzioni cognitive agendo sulla memoria e l'attenzione) e verso i modulatori del glutammato (17).

Come anticipato precedentemente, oltre al trattamento farmacologico è fondamentale affiancare alla terapia un trattamento psicoterapeutico adeguato. A tal riguardo, i principali tipi di trattamento proposti sono la terapia cognitivo-comportamentale e la *cognitive remediation therapy*.

La terapia cognitivo-comportamentale si occupa di insegnare al paziente come gestire le allucinazioni ed al contempo suggerire ed aiutare il paziente nell' adottare basic skills al fine di migliorarne la qualità della vita. La *cognitive remediation therapy* mira invece al recupero delle funzioni cognitive, proponendo al paziente dei semplici compiti da portare a termine e chiedendogli di scomporli in step per semplificarne l'esecuzione e facilitarne l'applicazione nella vita quotidiana. (18).

1.1.5. PROGNOSI

Ci sono stati numerosi studi che hanno indagato la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti con schizofrenia e la risposta al trattamento degli stessi. Sulla base dei dati analizzati è stato osservato che circa il 24,2% dei pazienti riesce a raggiungere una "guarigione" completa intesa come remissione dei sintomi e buon funzionamento socio-lavorativo, mentre il 35,5% mostra comunque un decorso positivo. Tale scenario ci permette di concludere che la schizofrenia non presenta inevitabilmente un decorso degenerativo, ma esiste una prospettiva concreta di guarigione per una percentuale abbastanza ampia di pazienti (19).

I dati relativi all'andamento della malattia risentono di numerosi fattori che rendono difficile la generalizzazione dei risultati.

In primo luogo, occorre considerare le differenze geografiche che possiamo trovare nell'approccio alla malattia. Sebbene i principi terapeutici siano ampiamente condivisi a livello internazionale, l'accesso ai servizi sanitari, la disponibilità di risorse, i modelli assistenziali e il contesto socioculturale variano significativamente tra i diversi paesi. Questi fattori contribuiscono a generare un'elevata eterogeneità negli esiti clinici e nella definizione del concetto di "guarigione", rendendo complesso il confronto diretto tra contesti differenti e suggerendo come la provenienza geografica possa influenzare significativamente la prognosi (19).

Un ulteriore elemento da considerare riguarda la scarsa compliance, sia agli studi scientifici che al trattamento, sicuramente più elevata in questa popolazione rispetto ad altre coorti di pazienti. A ciò si aggiunge il dato relativo alla mortalità prematura, riconducibile a suicidi o patologie fisiche correlate allo stile di vita e agli effetti avversi dei farmaci. Tale tasso di mortalità riduce ampiamente l'aspettativa di vita per una buona percentuale di pazienti, compromettendo ulteriormente la rappresentatività dei risultati offerti dalla ricerca (19).

I fattori emersi dai vari studi che vengono associati a una peggior prognosi sono principalmente riconducibili a:

- Maggior durata della DUP (Duration of Untreated Psicosis), ossia l'arco temporale che intercorre tra le prime manifestazioni psicotiche e l'inizio del trattamento. A tal riguardo, è stato osservato che quasi il 30% dei pazienti con una DUP inferiore a un anno presenta una prognosi favorevole, al contrario dell'8-9% dei pazienti con DUP maggiore di un anno. Attualmente si sta cercando di provare ad agire, per modificare maggiormente la prognosi, sulla DUI (*Duration of Untreated Illness*), ossia l'intervallo di tempo tra le prime manifestazioni prodromiche e l'inizio del trattamento. Tuttavia, è molto difficile agire su tale parametro in quanto i sintomi che caratterizzano la fase prodromica sono molto aspecifici(20);
- Sesso maschile;
- Età di insorgenza: un'età di esordio più avanzata è associata a una prognosi più favorevole;

- Aderenza terapeutica: una scarsa adesione al trattamento psicofarmacologico e alla gestione complessiva della malattia condiziona enormemente la prognosi del paziente;
- Modalità d'esordio della malattia: un esordio caratterizzato da una sintomatologia iniziale grave e da compromissione del funzionamento globale è associato ad un decorso più sfavorevole, con un numero più elevato di ricoveri e rilevanti conseguenze sociali e lavorative. Sin dall'esordio si osservano frequentemente alterazioni metaboliche importanti, tra cui aumento di peso, effetti collaterali della terapia, e un elevato tabagismo che giocano un ruolo determinante nella definizione della prognosi;
- Contesto socioculturale di provenienza (21).

Come si può osservare, la prognosi è estremamente eterogenea e influenzata da numerosi fattori, tra questi il livello di funzionamento globale all'inizio della malattia è stato individuato come il fattore di predizione più affidabile dell'andamento clinico. Altri predittori proposti in letteratura non sono associati a solide evidenze (21).

Nonostante l'introduzione di nuovi farmaci e modelli di cura il tasso di remissione sintomatologico negli ultimi decenni non è cambiato significativamente. Questo limitato miglioramento prognostico ci suggerisce in primis che probabilmente pienamente i meccanismi biologici fondamentali della malattia non sono stati compresi appieno e che oltre ai fattori clinici, quelli sociali e ambientali hanno un peso altrettanto importante nel determinare l'andamento della malattia (11).

1.2. DISTURBO BIPOLARE

1.2.1. DEFINIZIONE

Secondo il DSM-5-TR, il disturbo bipolare è un disturbo dell'umore caratterizzato dall'alternanza di episodi patologici, dovuti a oscillazioni non lineari tra innalzamento e abbassamento del tono dell'umore che determinano una compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, lavorativo e personale (1).

Gli episodi di alterazione patologica del tono dell'umore che contraddistinguono il disturbo si distinguono in episodi maniacali, ipomaniacali e depressivi. A tal riguardo, per poter porre la diagnosi di disturbo dello spettro bipolare è fondamentale riuscire a inquadrarli correttamente (1).

Secondo il DSM-5-TR, un episodio maniacale è definito come un periodo contraddistinto da un umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile e di attività o energia finalizzata anormalmente, della durata di almeno una settimana. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale e lavorativo nei soggetti affetti (1).

Un episodio ipomaniacale invece nel DSM-5-TR è definito in maniera molto simile a quello maniacale però differisce in particolare per la minor gravità e intensità dei sintomi. È un periodo della durata di almeno 4 giorni consecutivi definito da un umore anormalmente e persistentemente elevato, associato a un cambiamento inequivocabile del funzionamento osservabile dagli altri; tuttavia, questi episodi non sono sufficientemente gravi da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo né da richiedere ospedalizzazione (1).

Infine, un episodio depressivo maggiore nel DSM-5-TR è definito come una condizione clinica caratterizzata da una marcata e persistente deflessione del tono dell'umore oppure da un periodo di anedonia della durata di almeno due settimane. I sintomi causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo (1).

(Per completezza i criteri diagnostici relativi ai concetti appena trattati sono riportati integralmente in appendice)

Dati i concetti appena esposti, possiamo riuscire a inquadrare e definire correttamente le numerose diagnosi associabili ai disturbi dello spettro bipolare. All'interno del DSM-5-TR sono accorpate numerose entità cliniche specifiche che differiscono per alcuni aspetti tra di loro, in particolare possiamo evidenziare:

- Il disturbo bipolare di tipo 1, per il quale per porre diagnosi è necessario rispettare i seguenti criteri:

A. Sono stati soddisfatti i criteri per almeno un episodio maniacale.

B. La presenza dell'episodio maniacale e degli episodi depressivi maggiori non è meglio spiegata da disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o altri disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, specificati o non specificati. (1)

- Il disturbo bipolare di tipo 2 inquadrabile secondo il DSM-5-TR grazie ai seguenti criteri:

A. Devono essere soddisfatti i criteri per almeno un episodio ipomaniacale (Criteri A–F dell'“Episodio ipomaniacale”) e per almeno un episodio depressivo maggiore (Criteri A–C dell'“Episodio depressivo maggiore”).

B. Non si è mai verificato un episodio maniacale.

C. La presenza dell'episodio o degli episodi ipomaniacali e degli episodi depressivi maggiori non è meglio spiegata da disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o da altri disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici specificati o non specificati.

D. I sintomi depressivi oppure l'imprevedibilità determinata dalla frequente alternanza tra periodi di depressione e ipomania causano disagio

cl clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti. (1)

- Il disturbo ciclotimico, che si distingue dagli altri disturbi dell'umore differente per minore intensità e durata dei sintomi, è definito nel DSM-5-TR con i seguenti criteri clinici:

A. Per almeno 2 anni (almeno 1 anno nei bambini e negli adolescenti) sono stati presenti numerosi periodi con sintomi ipomaniacali che non soddisfano i criteri per un episodio ipomaniacale e numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore.

B. Durante il suddetto periodo di 2 anni (1 anno nei bambini e negli adolescenti), i periodi ipomaniacali e depressivi sono stati presenti per almeno la metà del tempo e l'individuo non è rimasto senza sintomi per più di 2 mesi consecutivi.

C. Non sono mai stati soddisfatti i criteri per un episodio depressivo maggiore, maniacale o ipomaniacale.

D. I sintomi descritti nel Criterio A non sono meglio spiegati da disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o da altri disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici specificati o non specificati.

E. I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (es., droga d'abuso, farmaco) o a un'altra condizione medica (es., ipertiroidismo).

F. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti. (1)

È importante anche specificare come un gran numero di sostanze d'abuso, farmaci o condizioni mediche specifiche possono essere associati a fenomeni clinici simili agli episodi maniacali (1).

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dei disturbi bipolari nella popolazione è stimata tra l'1 e il 2,6% con un rischio di insorgenza life-time dello 0,5- 1% per il disturbo bipolare di tipo 1, poco maggiore, di circa 0,6-1,1% per il tipo 2. Includendo il disturbo ciclotimico, la prevalenza si avvicina al 3-4%. Un numero crescente di indagini epidemiologiche suggerisce che fino al 6% degli adulti possa manifestare queste condizioni, tuttavia una percentuale significativa di casi di bipolarità sottosoglia riceve erroneamente una diagnosi di depressione maggiore.(22)

Ci sono variazioni di incidenza nella popolazione a seconda della localizzazione geografica, etnia e genere. Dal punto di vista geografico si vede un intervallo molto variabile di incidenza da uno 0,1% circa in territori come la Nigeria a un 3,3% negli Stati Uniti. Per quanto attiene all'etnia invece, essa incide in misura minore in termini di prevalenza, tuttavia, si osservano delle variazioni rispetto alla presentazione clinica, ad esempio riguardo al contenuto delle crisi maniacali che può risentire maggiormente del contesto culturale del soggetto, così come la fase depressiva che, ad esempio in alcune culture asiatiche, può presentare un'espressione più somatica delle crisi. (23)

Per quanto riguarda la prevalenza tra i due sessi, questa è più o meno comparabile con una leggera preponderanza nel sesso maschile. Uomini e donne inoltre possono presentare anche manifestazioni differenti di malattia e avere andamenti diversi. Normalmente il disturbo nelle donne è caratterizzato da una maggior frequenza di episodi depressivi rispetto a quelli psicotici (che invece sono preponderanti negli uomini), presentando un'oscillazione dell'umore più repentina con una percentuale più elevata di stati misti rispetto agli uomini, evidenziando, al contempo, anche una più marcata irritabilità. Il sesso femminile è inoltre associato a una maggior prevalenza di comorbidità in particolare con i disturbi alimentari e con l'abuso di alcool, fattori che condizionano il decorso clinico e la prognosi del paziente. (23,24)

1.2.3. EZIOLOGIA

1.2.3.1. FATTORI GENETICI

Il disturbo bipolare è un disturbo associato a un'elevata ereditabilità con stime che oscillano intorno al 60-85% (25), come documentato per la schizofrenia, sulla base dei numerosi studi genetici sulla concordanza genetica tra gemelli. Si è visto infatti che l'incidenza di disturbo bipolare nei familiari di primo grado di pazienti affetti è dieci volte maggiore rispetto alla popolazione generale. La concordanza aumenta progressivamente con il grado di parentela nei gemelli eterozigoti si hanno stime per le quali arriva massimo attorno al 15%, mentre nei gemelli monozygoti la concordanza genetica arriva a valori prossimi al 50% (25). Questo come nel caso della schizofrenia, permette di arrivare a concludere che il disturbo bipolare non presenta un'ereditabilità caratterizzata da un pattern mendeliano chiaro, ma da un'architettura genetica poligenica complessa e altamente distribuita, il rischio è frammentato tra centinaia o migliaia di varianti genetiche comuni, ciascuna con effetto limitato ma cumulativo(25).

Come per la schizofrenia anche per il disturbo bipolare sono stati eseguiti studi GWAS dove si è confrontato l'intero genoma di migliaia di persone con disturbo bipolare e controlli sani per arrivare a trovare quali siano le principali differenze genetiche che risultano più frequenti nei pazienti. In particolare, questi studi hanno cercato di evidenziare le varianti comuni (CNV) ma si è visto esserci nel genoma pure varianti rare che presentano effetti maggiori sul rischio di insorgenza (26). Le conclusioni raggiunte dagli studi GWAS sulla genetica del disturbo bipolare hanno portato a capire ulteriormente la natura della patologia, si è visto in particolare che le alterazioni genetiche non si trovano in regioni codificanti, ma si trovano principalmente in regioni regolatorie che influenzano l'espressione genica nel cervello(26). Quanto emerso da questi studi ha permesso di capire meglio la natura poligenica della malattia, la quale non ci permette di giustificare la patogenesi in quanto associata alla presenza di un gene mutato; tuttavia, la causa può essere considerata principalmente legata a una regolazione alterata di reti geniche (25). Il contributo genetico nel disturbo bipolare, come precedentemente indicato, può

derivare da varianti comuni (CNV), ossia delezioni o duplicazioni strutturali nel genoma, come la duplicazione nella regione 16p11.2, mutazione presente anche in altri disturbi del neurosviluppo ma che si associa in particolare a un aumentato rischio di disturbo bipolare. Tuttavia, rispetto alla schizofrenia, nei pazienti bipolari le CNV sembrano avere un ruolo quantitativamente minore (26).

In questo studio, nei pazienti bipolari sono stati inoltre osservati numerosi geni alterati, tra i quali i più frequentemente discussi sicuramente sono il gene CACNA1C e il gene ANK3 (27).

Il gene CACNA1C, uno dei primi identificati in pazienti bipolari, codifica per una subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendente di tipo L, coinvolti nella regolazione dell'eccitabilità neuronale e nella plasticità sinaptica. La sua associazione con la schizofrenia suggerisce di ipotizzare un substrato biologico condiviso tra le due patologie (25, 27).

Il gene ANK3 invece codifica per l'ankirina-G, una proteina fondamentale per l'organizzazione dei canali ionici nei nodi di Ranvier e nell'assone iniziale, la presenza di un'alterazione a questo livello suggerisce che problematiche nella propagazione del potenziale d'azione possano contribuire alla disregolazione dell'umore e quindi promuovere l'insorgenza della malattia (27).

I geni prevalentemente coinvolti nel disturbo bipolare interessano la segnalazione sinaptica, la plasticità neuronale, la regolazione dei canali ionici e la traduzione del segnale intracellulare. Tali processi risultano alterati in misura superiore nelle zone cerebrali deputate al controllo dell'umore come corteccia prefrontale e ippocampo (25).

Sono stati individuati oltre 60 loci genetici associati al disturbo bipolare; tuttavia, il rischio genetico appare maggiormente distribuito tra centinaia di varianti genetiche, definendo un modello puramente poligenico in cui ciascun locus mutato aumenta in maniera modesta il rischio di insorgenza della malattia, circa del 5-10% (25). Gli studi GWAS hanno evidenziato mutazioni anche associate a geni nella via degli endocannabinoidi e a geni collegati a proteine che regolano la secrezione di

insulina. Tale osservazione ha permesso di suggerire un possibile effetto dei farmaci ipoglicemizzanti nel trattamento della malattia (26).

In base a quanto sino ad ora esposto, è possibile dedurre che nessun gene sia né necessario, né sufficiente a causare il disturbo, come già evidenziato per la schizofrenia, si può ricorrere all'utilizzo del PRS anche nel disturbo bipolare per quantificare il rischio clinico nello sviluppo della malattia sulla base del carico cumulativo delle varianti comuni presenti nel genoma del paziente. In aggiunta sono stati condotti altri studi orientati a definire possibili modalità di calcolo per l'assegnazione del punteggio poligenico di rischio di schizofrenia nei pazienti con disturbo bipolare di tipo 1 e di tipo 2 e si è notato un punteggio più alto nei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo 1, dove gli alleli associati alla schizofrenia sono maggiormente mutati (28). Il medesimo approccio è stato seguito per la valutazione del punteggio poligenico di rischio per i malati di depressione, osservando una maggiore correlazione nel disturbo bipolare di tipo due rispetto all'uno. Questa similitudine genetica riflette al contempo anche una similitudine clinica, evidenziando che nel disturbo bipolare di tipo 1 si possono osservare crisi maniacali mentre nel disturbo bipolare di tipo 2 si ha una netta preponderanza delle fasi depressive (25, 28).

1.2.3.2. FATTORI AMBIENTALI

Analogamente a quanto osservato per la schizofrenia la patogenesi del disturbo bipolare non si basa esclusivamente sulla componente genetica ma anche sulla componente ambientale (29). La ricerca si è occupata ampiamente negli ultimi anni di cercare quali siano i principali fattori che possono influenzare lo sviluppo della malattia, arrivando ad individuare alcuni specifici fattori ambientali che possono essere così riassunti:

- Traumi Infantili, come abusi sessuali, fisici ma anche emotivi che presentano una forte correlazione con un esordio più precoce della patologia e con un decorso clinico molto più grave (29). L'ambiente familiare ostile e le dinamiche socio-relazionali dell'individuo stimolano lo sviluppo della condizione clinica nell'individuo, ma in generale tutti gli eventi stressanti

nella vita dell'individuo possono aumentare il carico cumulativo di stress dell'individuo e fungere da fattori trigger nello slatentizzare la malattia. Questi eventi agiscono andando ad alterare strutturalmente in primis ippocampo ed amigdala, regioni chiave per la regolazione delle emozioni e della memoria, ma anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sistema che gestisce la risposta dell'organismo allo stress, il quale risulterà ipersensibilizzato e di conseguenza porterà il cervello a reagire in modo disfunzionale agli stress futuri (29). Questo sicuramente ci permette di evidenziare l'importanza della prevenzione in questo contesto visto che tutti questi fattori sono modificabili agendo con interventi mirati e possono offrire una speranza concreta di miglioramento della prognosi della malattia (29);

- L'inquinamento atmosferico e l'urbanizzazione a loro volta contribuiscono ad aumentare consistentemente il rischio di disturbo bipolare. Studi condotti in USA e in Danimarca hanno messo a confronto tra di loro contee con una migliore o con una peggiore qualità dell'aria e si è visto che il rischio di disturbo bipolare aumentava del 27-29% nei territori con più alto tasso di inquinamento (30). L'inquinamento sicuramente influenza anche depressione e schizofrenia ma l'associazione con il disturbo bipolare è risultata particolarmente forte. Si suppone infatti che il particolato fine sia in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, attivando successivamente le cellule cerebrali della microglia a livello del sistema nervoso centrale inducendo uno stato di infiammazione cronica e danneggiando così i neuroni associati, in particolare alle aree che regolano l'emotività. Tale situazione induce una condizione di "instabilità" che promuove la propensione verso picchi maniacali o depressivi tipici del disturbo (30);
- Uso di sostanze, come per la schizofrenia l'abuso di cannabis è un fattore di rischio per l'esordio di episodi maniacali nel disturbo bipolare (31).

I fattori appena elencati possono avere dei tratti comuni anche alle patogenesi di schizofrenia e depressione; tuttavia, ci sono anche fattori specifici per il disturbo bipolare

- Eventi della vita non stressanti, ma positivi, stimolanti come una promozione o un grande successo possono destabilizzare il sistema di ricompensa del cervello (31);
- L'instabilità del ciclo sonno-veglia e la presenza di alterazioni nei ritmi circadiani possono essere sia un fattore di rischio per la malattia sia un sintomo. Eventi di vita che disturbano le fasi della routine quotidiana in individui particolarmente vulnerabili possono fungere da trigger per l'insorgenza dell'episodio (31);
- Fumo materno e stress psicologico severo della madre durante la gestazione sono associate a un rischio maggiore di sviluppo di disturbo bipolare di circa dodici volte superiore rispetto a bambini che non presentano complicanze ostetriche e prenatali(31).

Analogamente alla sovrapposizione genetica anche sul piano eziologico ambientale il disturbo bipolare presenta dei fattori di rischi ampiamente condivisi con altre patologie neuropsichiatriche, tra cui la schizofrenia (circa il 60-70% dei fattori ambientali è comune). In individui geneticamente predisposti, questi fattori agiscono innescando cambiamenti epigenetici e infiammatori che alterano in modo permanente la regolazione dell'umore (29, 31).

1.2.4. TERAPIA

Per definire correttamente la terapia migliore per il paziente è importante definire lo stato dell'umore del paziente e la condizione clinica dello stesso. Inoltre, le strategie farmacologiche e psicologiche sono influenzate dalle comorbidità del paziente, dalle risposte al trattamento, dagli effetti avversi dello stesso e anche dalla volontà del paziente di sottoporsi alle cure. È importante, per impostare la terapia, distinguere tra il trattamento delle fasi acute e il trattamento cronico del disturbo, i quali differiscono non solo per quanto riguarda gli obiettivi del trattamento ma anche per quanto riguarda i farmaci da utilizzare che presentano emivita e tempi d'azione diversi.(32)

Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ampiamente riconosciute e rispettate a livello internazionale, espongono in maniera chiara le principali misure da adottare nella gestione del paziente bipolare, distinguendole a seconda della fase clinica della malattia.(33)

Il disturbo bipolare, come già anticipato, è un disturbo cronico e recidivante, nel quale è fondamentale seguire il paziente nel tempo fornendo un'assistenza terapeutica e farmacologica con l'obiettivo principale di prevenire la ricorrenza degli episodi e garantire un'adeguata funzionalità e stile di vita al paziente. Per le linee guida nella terapia di mantenimento il farmaco di prima scelta è il litio, molto efficace nel prevenire le riacutizzazioni; nel caso di scarsa tollerabilità a questo farmaco o inefficacia si può provare a somministrare in seconda linea degli antipsicotici atipici (aripirazolo, olanzapina, quetiapina, risperidone). Qualora ancora non si dovesse raggiungere l'effetto clinico sperato è possibile somministrare combinazioni farmacologiche come litio e valproato o antipsicotici e valproato. (33)

Il litio rappresenta il farmaco cardine nel trattamento del disturbo bipolare. Introdotto in commercio verso la fine degli anni '70 il litio esercita un'azione terapeutica ad ampio spettro, risultando efficace sia nella fase maniacale che depressiva e contribuendo al contempo alla riduzione del tasso suicidario, particolarmente accentuato nei pazienti affetti da questa patologia (34). Questo farmaco agisce con vari meccanismi differenti:

- Agisce sulle strutture cerebrali con una funzione neuroprotettiva portando ad un aumento delle dimensioni di amigdala e ippocampo (i quali normalmente nel paziente bipolare vanno incontro a un invecchiamento accelerato), l'azione a livello ippocampale ha un effetto di *augmentation* nei confronti degli antidepressivi potenziandone l'effetto;
- Modula le cascate GABAergiche, glutamatergiche e dopaminergiche, durante le fasi maniacali agisce spegnendo le sinapsi eccitatorie e accendendo quelle inibitorie;
- Agisce sul BDNF aumentando l'azione neurotrofica;

- Favorisce la modulazione dell'attività di diversi neurotrasmettitori come serotonina, dopamina, noradrenalina;
 - Agisce sui geni clock regolando i ritmi circadiani implicati nella patogenesi.
- (34)

Il litio presenta proprietà neuroprotettive, neuroproliferative e neuroplastiche andando al tempo stesso anche ad agire sulla funzione sinaptica e sulla neurotrasmissione. Il farmaco risulta efficace nel 80-90% dei casi; tuttavia, sono necessari circa dieci giorni per poterne osservare l'effetto clinico, rendendo imprescindibile l'impiego di una terapia combinata nella fase acuta. Gli effetti strutturali invece richiedono mesi se non anni per essere osservati. L'azione del litio si sviluppa in tre fasi temporali, nel breve termine si avrà un'azione sul *signaling* neurotrasmettitoriale per la gestione della fase acuta; nel medio termine l'effetto si sposta sul sistema recettoriale e dei secondi messaggeri attraverso modifiche post-trascrizionali; nel lungo termine, agisce sull'espressione genica e sulla neuroplasticità prevenendo l'insorgenza di riacutizzazioni. (34)

La principale limitazione di questo farmaco è rappresentata dal suo ristretto indice terapeutico: la litiemia si deve mantenere costante tra 0,8 e 1,2 mEq/L. Condizioni come l'iperidrosi, uno scarso apporto idrico o infezioni con febbre elevata possono causare un incremento significativo della concentrazione; già sopra gli 1,5-1,6mEq/L compaiono i primi effetti avversi. Gli effetti collaterali nei pazienti in terapia con litio che si possono manifestare sono molto vari e vanno dall'insufficienza renale, ai problemi cardiovascolari e neurologici (tremori fini) ma anche ipotiroidismo (motivo per cui si deve somministrare insieme alla levotiroxina), alterazioni gastrointestinali e sessuali (impotenza). Visti i numerosi effetti collaterali la litiemia deve essere monitorata periodicamente insieme anche alla funzionalità tiroidea, paratiroidea, cardiaca e renale. Se il trattamento con litio si interrompe c'è un rischio molto alto di ricaduta e di ciclizzazione. (34)

Ritornando alle linee guida, nel trattamento delle fasi maniacali e ipomaniacali, invece, l'obiettivo principale è quello di ridurre l'eccitazione del paziente e il

rischio comportamentale da esso assunto, cercando di raggiungere la stabilizzazione clinica e funzionale, minimizzando gli effetti avversi (33).

Il trattamento farmacologico di prima linea varia a seconda della gravità clinica, della terapia assunta in quel momento dal paziente e dalla risposta alla terapia. Se il paziente prima non assume antipsicotici o stabilizzatori dell'umore gli si può proporre un antipsicotico in monoterapia come Aloperidolo, Olanzapina, Quetiapina o Risperidone (33). Se invece il paziente assume già una terapia l'approccio può differenziarsi nei modi seguenti:

- Nel caso in cui il paziente sia già sottoposto a terapia antidepressiva è importante valutare la possibile sospensione dell'antidepressivo (in quanto può peggiorare o scatenare la mania) e iniziare nel frattempo comunque l'antipsicotico;
- Se il paziente risultasse già sottoposto a terapia stabilizzante sarebbe opportuno ottimizzare la dose dello stabilizzatore ed aggiungere eventualmente l'antipsicotico. (33)

Qualora la risposta alla terapia in fase maniacale risulti insufficiente è opportuno provare a cambiare l'antipsicotico e affiancare alla terapia litio o acido valproico (se il litio non è efficace o non è indicato). Nel caso di un episodio maniacale grave o prolungato con resistenza alla terapia farmacologica è possibile valutare l'inserimento anche della terapia elettroconvulsivante. (33)

Nel disturbo bipolare, invece, le linee guida per il trattamento delle fasi depressive differiscono per alcuni aspetti riguardo al trattamento della depressione unipolare. In queste fasi, infatti, è importante non somministrare antidepressivi in monoterapia, poiché potrebbero indurre l'insorgenza di una fase maniacale. Su tali basi, possiamo distinguere due principali scenari che possono influenzare la terapia farmacologica di prima linea nelle fasi depressive:

- In un paziente che non è in terapia stabilizzante si può fornire come prima linea di terapia fluoxetina e olanzapina in associazione o quetiapina in monoterapia o lamotrigina se gli altri non sono indicati o inefficaci;

- Se il paziente è già in terapia con uno stabilizzante come litio o valproato, si deve in primis provare a ottimizzare il dosaggio dello stabilizzante e se la risposta rimane insufficiente si può provare ad associare in terapia i farmaci riportati al punto precedente. (33)

Oltre ai farmaci molto utile sarebbe affiancare alla terapia anche la psicoterapia cognitivo-comportamentale interpersonale e la psicoeducazione del paziente dove gli si spiega in cosa consiste la malattia, come può continuare il suo decorso e come affrontare determinate situazioni (32). Al fine di migliorare la prognosi del paziente sarebbe utile assumere alcune accortezze: in primis legate allo stile di vita del paziente monitorandolo periodicamente, gestendo le sue comorbidità e prescrivendo programmi di dieta ed attività fisica mirati, ma sarebbe anche molto importante in questi pazienti non ignorare il problema della compliance alla terapia. Quest'ultima, difatti, non è ottimale, visti i numerosi controlli che i pazienti devono eseguire. Gli effetti collaterali che si possono presentare spesso sono legati al fatto che i pazienti non sentono la necessità di seguire continuativamente la terapia in conseguenza del fatto che magari si sentono bene psichicamente in determinati momenti. (32)

1.2.5. PROGNOSI

Il disturbo bipolare è una malattia molto invalidante per il singolo che compromette notevolmente la qualità di vita. Se si considera la perdita di anni di vita corretti per disabilità (DALYs) - un indice che si usa per quantificare il peso che la malattia ha sui singoli pazienti, in modo anche da poterla confrontare con altre patologie per distribuire adeguatamente le spese di sanità e ricerca - il disturbo bipolare è responsabile della perdita di un maggior numero di DALYs (circa 10 anni) rispetto alle varie forme di cancro o rispetto a malattie neurologiche come epilessia e Alzheimer, questo a causa dell'esordio precoce della malattia e alla sua cronicità nel corso della vita. (35)

La compromissione della qualità di vita può essere inoltre influenzata da numerosi aspetti differenti come il fenotipo clinico della malattia, la presenza di comorbidità e il trattamento.

Dal punto di vista clinico i vari fenotipi clinici sono associati a una compromissione funzionale dell'individuo pressoché sovrapponibile; tuttavia, gli episodi depressivi sono molto più invalidanti rispetto a quelli maniacali, per questo motivo il disturbo bipolare di tipo 2, caratterizzato da una preponderanza di fasi depressive rispetto a quelle maniacali, è associato a una prognosi peggiore considerato anche l'elevato tasso suicidario che contraddistingue le fasi depressive. L'esordio precoce in età pediatrica e l'assunzione di un andamento rapid cycling sono altri due aspetti strettamente associati a una prognosi infausta, che condizionano l'andamento della malattia. (36)

Per quanto riguarda l'aspetto delle comorbidità queste sono un problema assai frequente nei pazienti bipolari, circa tre persone su quattro con disturbo dello spettro bipolare soddisfano i criteri per almeno un altro disturbo mentale. Le comorbidità più frequenti nei pazienti bipolari sono in particolare i disturbi d'ansia (presenti nel 50-70% dei casi, sono un importante fattore predittivo negativo per il suicidio) e l'abuso di sostanze come alcol e cocaina (tra i pazienti col disturbo bipolare si ha un'incidenza sette volte maggiore rispetto alla popolazione generale), in aggiunta presentano anche un aumentato rischio di demenza e di deficit attentivo caratterizzato dalla presenza della ruminazione di pensieri negativi e autosvalutativi. (37)

Il trattamento influenza la prognosi sia attraverso i propri effetti avversi sia in misura ancora maggiore, attraverso il proprio impatto sull'aderenza terapeutica assai negativa. Questa, difatti, non è ottimale, viste le combinazioni terapeutiche che devono assumere, i frequenti controlli che devono eseguire e agli effetti collaterali associati alle terapie (questi pazienti, per esempio, sono molto più sensibili agli effetti extrapiramidali degli antipsicotici rispetto ai pazienti schizofrenici) (23, 36).

Infine, un aspetto da non sottovalutare nel condizionamento dell'andamento della malattia sono il trattamento e l'approccio che si ha alla malattia nelle varie aree del mondo. Nei paesi a basso reddito meno del 25% dei pazienti col disturbo ha avuto almeno un contatto con i servizi mentali, inoltre questi paesi presentano una minore disponibilità di mezzi terapeutici potendo garantire un limitato supporto

farmacologico e psicoterapeutico (23,38). Nel mondo meno della metà delle persone affette da disturbo dello spettro bipolare ha ricevuto trattamenti di salute mentale nel corso della loro vita, sicuramente questo è condizionato dallo stigma associato ai disturbi psichiatrici presente ancora fortemente anche nelle società occidentali, aspetto che in società e comunità del terzo mondo peggiora esponenzialmente arrivando a vedere in alcune comunità gran parte delle malattie psichiatriche come malattie infettive, trasmissibili tra le persone, che portano così all'isolamento sociale dei malati e delle loro famiglie.(38)

1.3. CONTINUUM SCHIZOFRENIA-DISTURBO BIPOLARE

I disturbi psichiatrici furono inizialmente distinti all'inizio del secolo scorso in due grandi categorie, dallo psichiatra tedesco Emil Kraepelin, ossia:

- Dementia praecox, condizione che includeva l'attuale schizofrenia;
- Sindrome maniaco-depressiva, che includeva condizioni come il disturbo bipolare e la depressione(39).

La distinzione tra queste due entità secondo Kraepelin si basava principalmente sul decorso della malattia, sul pattern sintomatologico e sulla prognosi che li contraddistingueva, secondo lo psichiatra tedesco difatti la schizofrenia è caratterizzata da un decorso deteriorante mentre il disturbo bipolare da un decorso episodico con remissioni(39). Tuttora il modello preponderante nella pratica clinica, vista anche la sua utilità pratica nella diagnosi, è il modello categoriale sfruttato dai principali sistemi diagnostici come il DSM e l'ICD i quali si basano su categorie discrete nelle quali si può associare un paziente solo se soddisfa determinati criteri diagnostici specifici. Questo può portare a una mancata diagnosi magari in situazioni borderline che non soddisfano pienamente i criteri diagnostici e di conseguenza portano a un ritardo nel trattamento e a un peggioramento nella prognosi. Nel tempo l'approccio categoriale è stato sempre più messo in discussione, perché molti pazienti presentano sintomi e caratteristiche sovrapponibili e l'approccio categoriale si è visto non essere sufficiente a riflettere la complessità biologica reale dei disturbi psichiatrici (39,40). Recentemente, evidenziando la presenza di questi aspetti comuni tra le due condizioni cliniche è stata avanzata un'ipotesi, definita ipotesi del continuum, la quale postula la presenza di un modello multidimensionale in cui disturbo bipolare e schizofrenia non devono essere intese come due entità nosografiche rigidamente separate ma come due poli di uno spettro psicopatologico unitario. Ci sono vari studi di neuroimaging, genetici e neuropsicologici che supportano questa visione, evidenziando rischi condivisi e gradi di overlap clinico che sfidano notevolmente la dicotomia kraepeliniana tradizionale(41).

Numerose sono le caratteristiche che accomunano i due disturbi e che ci permettono di sostenere questa teoria, in primis dal punto di vista clinico si può vedere una forte sovrapposizione sintomatologica sia per quanto riguarda i sintomi psicotici che quelli affettivi. Entrambe le patologie, si possono manifestare con deliri, allucinazioni e pensiero disorganizzato, caratteristiche fondamentali per la diagnosi nei pazienti schizofrenici ma che si possono ritrovare anche nei pazienti bipolari durante episodi maniacali o episodi depressivi con caratteristiche psicotiche(41). Per quanto riguarda i sintomi affettivi, allo stesso modo questi si possono osservare nei pazienti bipolari, in particolare nei pazienti con disturbo bipolare di tipo 2, ma al tempo stesso anche nei pazienti con schizofrenia nei quali si possono riscontrare frequentemente sintomi depressivi, instabilità emotiva e disfunzioni nella regolazione dell'umore(42). Inoltre, le due condizioni sono caratterizzate da deficit cognitivi condivisi che possono compromettere la capacità funzionale del paziente stesso. Il paziente schizofrenico si presenta solitamente con deficit molto marcati nella memoria di lavoro, a livello attentivo e nelle funzioni esecutive(41,42). Il disturbo bipolare invece è caratterizzato da deficit meno severi, ma comunque

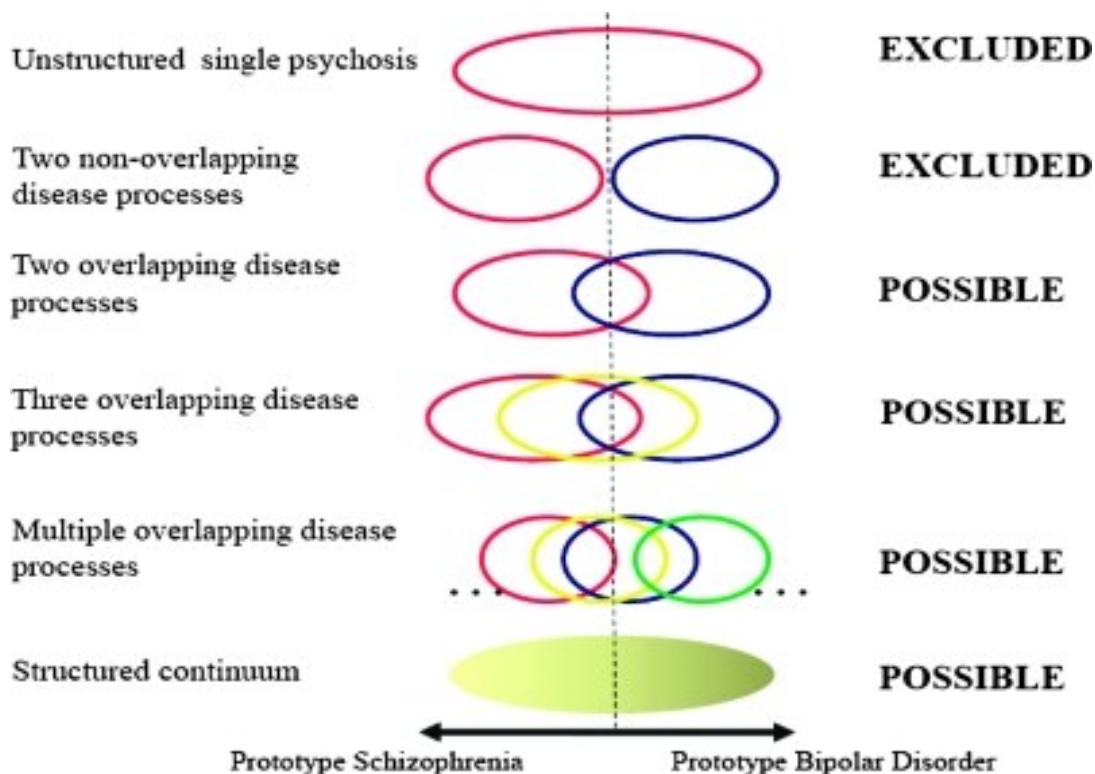


Figura 1: Modelli delle possibili relazioni biologico-genetiche tra i fenotipi clinici lungo uno spettro clinico unidimensionale schizofrenia-disturbo bipolare. (40)

presenti anche in remissione, che coinvolgono la capacità attentiva del paziente, le funzioni esecutive e l'apprendimento verbale. Tali condizioni inducono una significativa compromissione delle attività socio-lavorative, causando conseguenze molto impattanti sia nei pazienti schizofrenici che bipolari. Da un punto di vista clinico, le due patologie presentano un andamento molto simile sia per quanto riguarda il periodo d'esordio che per la tendenza a cronicizzare (42).

A titolo esemplificativo, la differenza clinica tra disturbo bipolare di tipo I e di tipo II risiede nel differente peso che assume la compromissione affettiva nei pazienti, la quale nel disturbo bipolare di tipo II è contraddistinta da una maggior prevalenza di episodi depressivi. Analogamente il disturbo schizoaffettivo, è caratterizzato da alterazioni dell'umore rilevanti e da sintomi psicotici persistenti (41). Su tali basi il modello che si vuole presentare può essere considerato come un modello multidimensionale contraddistinto, da un lato, dalla disfunzione estrema dell'affettività (associabile alla sindrome depressiva) e dall'altro dalla disorganizzazione psicotica (che contraddistingue la schizofrenia), senza che si possano individuare dei confini netti tra le varie condizioni. Tuttavia, nel mezzo è possibile includere numerose forme cliniche ibride, come il disturbo schizoaffettivo, che presentano variazioni graduali tra sintomi affettivi e psicotici (40,43). In tale contesto, la presenza di sintomi affettivi rappresenta un punto di continuità tra i due disturbi essendo preponderante nei pazienti bipolari ma presente anche nei pazienti schizofrenici. In questi ultimi, difatti, i sintomi affettivi rappresentano una dimensione fondamentale della malattia e si possono presentare in una qualsiasi fase della stessa, ragion per cui non devono essere considerati come solo secondari alla psicosi(43). Nell'ambito dei sintomi affettivi presenti nei pazienti schizofrenici si possono manifestare episodi depressivi (per il 75% dei pazienti); episodi d'ansia come attacchi di panico; disturbi dell'espressione emotiva come anedonia, appiattimento affettivo; ridotta espressività emotiva. Quest'ampia sintomatologia presenta importanti implicazioni cliniche, che risultano essere molto impattanti a livello della prognosi del paziente perché si associano a un peggior funzionamento sociale, un maggior rischio di ricadute e ad un aumento del rischio suicidario(43). I sintomi affettivi, non sono affatto un'eccezione nei pazienti schizofrenici ma sono una dimensione fondamentale della malattia che, pur

complicando la diagnosi differenziale, ha permesso di evidenziare ulteriormente questa sovrapposizione tra i due disturbi a favore dell'ipotesi di studio americana (43).

Oltre alla clinica a sostegno dell'ipotesi del continuum gli esperti si sono basati anche sulle caratteristiche genetiche, terapeutiche e strutturali (di quest'ultime si discute nel capitolo 1.4.3.) che contraddistinguono le varie condizioni cliniche.

Per quanto riguarda la genetica, la sovrapposizione genica tra i due disturbi è stata molto utile nel sostegno dell'ipotesi del continuum(40). Si è visto infatti dai numerosi studi GWAS la presenza di varianti genetiche condivise che aumentano il rischio per entrambe le patologie: si sono riscontrati loci poligenici con effetti piccoli ma cumulativi che alterano processi come la neurotrasmissione dopaminergica/ glutammatergica, lo sviluppo neuronale (migrazione, pruning sinaptico) e plasticità sinaptica(44). Tra i più rilevanti:

- DRD2 e GRM3: sintetizzano rispettivamente per il recettore dopaminergico D2 e per il recettore metabotropico del glutammato mGluR3, canali che modulano la trasmissione neurotrasmettitoriale;
- CACNA 1 C: gene per la subunità $\alpha 1C$ del canale del calcio voltaggio-dipendente Cav1.2, gene ampiamente associato alle due patologie che, si è visto, influenza in particolare i circuiti emotivi e cognitivi,
- ZNF804A: sintetizza proteine zinc fingers che fungono da fattori di trascrizione e regolano l'espressione di geni coinvolti nello sviluppo e nella migrazione neuronale;
- NRG1/ERBB4 sistema substrato-recettore che permette di attivare vie intracellulari fondamentali per lo sviluppo e la funzione neuronale e se alterato porta alla disfunzione di alcuni circuiti corticali.(44)

Inoltre, si è osservata la presenza di copy number variants(CNV) rare ma ad alto impatto (come 22q11.2, 15q13.3) aumentano nello specifico il rischio di psicosi nel 10-20% dei casi, sovrapponendosi tra i due disturbi (45). Studi sui familiari e sui gemelli, hanno confermato ulteriormente questa sovrapposizione: parenti di primo grado di pazienti schizofrenici hanno un rischio di sviluppo di disturbo bipolare

maggiore di 4-6 volte rispetto alla popolazione generale. Viceversa, si è visto un rischio aumentato dalle 3 alle 9 volte di sviluppo di schizofrenia nei familiari dei soggetti bipolari, indicando così che i due disturbi non sono entità geneticamente separate ma condividono circa i due terzi della base poligenica. (46) La genetica, rappresenta uno dei pilastri fondamentali dell'ipotesi del continuum: l'overlap poligenico e familiare sfida radicalmente la dicotomia kraepeliniana, indicando che schizofrenia e disturbo bipolare sono espressioni dimensionali di vulnerabilità comune piuttosto che categorie discrete (47).

A sostegno dell'ipotesi, si è accennato anche al funzionamento degli antipsicotici, farmaci come olanzapina e quetiapina difatti si sono rilevati molto utili nel trattamento di entrambi i disturbi, aspetto che suggerisce una base biologica condivisa.(48)

L'approccio multidimensionale che ci presenta l'ipotesi del continuum permette di valutare le variazioni dei sintomi psicotici e affettivi i quali non variano per categorie rigide ma per gradi in maniera progressiva. Questo aspetto sicuramente facilita la diagnosi e lo sviluppo di nuovi trattamenti personalizzati per questi disturbi permettendo così di inquadrare correttamente anche le situazioni ibride, superando la vecchia dicotomia bipolare-schizofrenia e suggerendo un approccio diverso alle due malattie che si presentano come sovrapposte una con l'altra, addirittura l'estremizzazione di questo pensiero ha portato a considerare le varie condizioni come parti distinte di un'unica malattia(39,47). La linea comune europea attualmente si discosta da quella del continuum, la quale considera i disturbi come a sé stanti per il fatto che:

- le due patologie sono caratterizzate da un decorso clinico leggermente diverso, nel disturbo bipolare difatti l'esordio può essere improvviso senza la presenza di sintomi prodromici come nella schizofrenia;
- Nella schizofrenia si ritrovano caratteristiche psicotiche, frammentazione e disorganizzazione del pensiero aspetti spesso assenti nel disturbo bipolare in cui prevale la componente affettiva;
- La prognosi tra i due disturbi è molto diversa;

- Farmaci come gli stabilizzanti dell'umore non sono di beneficio nella schizofrenia (42,47).

1.4. IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLO STUDIO DELLA SCHIZOFRENIA E DEL DISTURBO BIPOLARE

1.4.1. GENERALITA' SULLA RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE

La risonanza magnetica è un esame diagnostico non invasivo e sicuro che utilizza campi magnetici e onde radio per creare immagini che ci permettano di indagare l'anatomia dei vari distretti corporei, come l'encefalo. La risonanza magnetica riesce a generare delle immagini diagnostiche indagando la differente distribuzione dell'idrogeno nei tessuti; si sfrutta la capacità dell'idrogeno di comportarsi come piccoli dipoli magnetici, valutando le differenze di densità protonica per generare il contrasto nell'immagine(49). I nuclei degli atomi di idrogeno sono ottimali nella pratica per la risonanza, è necessario, infatti, sfruttare nuclei atomici con un numero dispari di protoni, perché dotati di carica e quindi di proprietà magnetiche, data l'abbondante presenza di acqua nel nostro organismo l'atomo più rappresentato in assoluto nel nostro corpo è appunto l'idrogeno (50). La RM pertanto va ad indagare, sulla base dei segnali emessi dagli atomi, la concentrazione d'acqua nei vari tessuti, per generare un contrasto e definire delle immagini anatomiche. Gli atomi di idrogeno sono caratterizzati da un dipolo magnetico normalmente orientato in modo casuale, che permette di rilevare la densità protonica e generare immagini (50). La macchina della risonanza magnetica inizialmente genera un campo magnetico statico uniforme che induce l'allineamento dei dipoli degli atomi di idrogeno lungo la direzione del campo (in modo parallelo o antiparallelo). Successivamente viene inviato un impulso di radiofrequenza (nella frequenza delle onde radio) che viene assorbito dai nuclei atomici facendoli passare a uno stato eccitato (49). Quando l'impulso viene interrotto, i nuclei degli atomi vanno incontro a un processo di rilassamento e il corpo che era stato irradiato emette anch'esso un segnale di radiofrequenza. Questo segnale, captato dall' antenna emettitrice come differente dall'originale, dipenderà dal tipo di tessuto e dalla posizione degli atomi. Si riesce a ottenere così una mappa di distribuzione dei protoni riuscendo a ordinare i segnali e utilizzarli per ricostruire le immagini (49,50).

Il processo di rilassamento, successivo all'interruzione dell'impulso di radiofrequenza, si caratterizza per la presenza di due tempi distinti: il rilassamento longitudinale in T1 e il rilassamento trasversale in T2. Nell'acquisizione delle immagini si può risaltare un tempo rispetto all'altro, ottenendo così immagini con contrasti differenti che permettono di evidenziare particolari differenti(50). Le immagini pesate in T1 enfatizzano la velocità con la quale i protoni recuperano la magnetizzazione lungo il campo magnetico principale. Invece, le immagini pesate in T2 enfatizzano la velocità con cui i protoni perdono la coerenza di fase nel piano trasversale. T1 è un tempo lungo mentre T2 è un tempo breve, normalmente nelle immagini pesate in T1 i tessuti con tempo breve appaiono più chiari come il grasso o la sostanza bianca a livello encefalico; invece, le immagini pesate in T2 risaltano con colore più chiaro i tessuti con un T2 più lungo come il liquor e la sostanza grigia(50). Esistono vari tipi di risonanza magnetica oltre quella strutturale come la diffusion MRI e la risonanza magnetica funzionale che trovano varie applicazioni in ambito neuro-psichiatrico. La RM strutturale consente di analizzare l'anatomia delle varie strutture cerebrali e di identificare le principali alterazioni presenti, risultando fondamentale per la diagnosi di alcune patologie, in particolare in ambito neurologico-psichiatrico consente pure di monitorare la progressione della malattia valutando anche possibili alterazioni della connettività cerebrale. Tuttavia, la risonanza magnetica strutturale presenta alcuni limiti che è necessario valutare con attenzione come ad esempio:

- a) una bassa risoluzione temporale;
- b) un'elevata sensibilità al movimento che può causare possibili artefatti;
- c) i costi elevati;
- d) la presenza di alcune controindicazioni mediche alla procedura.(49).

1.4.2. fMRI

La risonanza magnetica funzionale è una tecnica di neuroimaging non invasiva molto utile in ambito neurologico e psichiatrico che riesce a mappare l'attività cerebrale in tempo reale in modo indiretto(51). La risonanza magnetica funzionale

difatti non va a misurare direttamente gli impulsi elettrici inviati dai singoli neuroni, ma rileva l'attività neuronale in modo indiretto tramite il cosiddetto segnale BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), questo segnale permette di rilevare l'attivazione neuronale basandosi sul concetto che ogni volta che si attiva una certa popolazione neuronale si rilevano cambiamenti nel flusso sanguigno che aumenta notevolmente, di conseguenza si verifica un corrispettivo aumento del metabolismo locale con un maggior consumo di ossigeno e glucosio da parte delle aree cerebrali attive (52). Queste aree cerebrali, quindi, ricevono più sangue e consumano più ossigeno andando così a ridurre la concentrazione di deoxyemoglobina (molecola paramagnetica presente nel sangue venoso), distorcendo il campo magnetico uniforme dello scanner MRI e portando così a un decadimento accelerato del segnale in T2, aumentandone il segnale. Per catturare questo segnale normalmente la risonanza magnetica funzionale impiega sequenze molto rapide come l'echo-planar imaging (EPI) che presenta sicuramente una risoluzione spaziale inferiore all'MRI strutturale, ma riesce a scansionare l'intero cervello in 2-3 secondi con voxel da 2-4 mm, l'ideale per valutare il dinamismo funzionale del cervello(51,52). I dati poi vengono pre-processati con varie tecniche e infine grazie all'analisi statistica voxel-per-voxel si riescono a generare mappe di attivazione usando software specifici che ci permettono di avere un'idea dell'attivazione neuronale (51).

Questo esame strumentale è utilizzato molto in ricerca ma anche in ambito clinico permettendo la diagnosi e il monitoraggio di numerose malattie neuro-psichiatriche consentendoci di valutare il recupero funzionale a seguito di un processo lesivo, al tempo stesso è molto utilizzato anche in neurochirurgia per la pianificazione preoperatoria, questa tecnica ci permette di evidenziare le aree funzionalmente più importanti permettendoci così di evitare di lesionarle e non nuocere al paziente(52).

La fMRI permette di studiare sia l'attività cerebrale locale, attraverso variazioni del segnale BOLD, sia la connettività funzionale tra diverse regioni cerebrali, valutando la sincronizzazione temporale dei loro segnali (52). Le analisi fMRI permettono, inoltre, di misurare l'intensità delle oscillazioni lente dell'attività cerebrale in una determinata regione cerebrale rispetto all'attività complessiva

grazie all'indice fALFF (fractional amplitude of low frequency fluctuations) il quale verrà sfruttato ampiamente nella nostra ricerca (51). Queste analisi possono essere condotte in due modalità principali: durante l'esecuzione di specifici task cognitivi o in condizioni di riposo(52). Nella task-fMRI, si somministrano stimoli come contrarre le dita per attivare la corteccia motoria primaria controlaterale o generare parole per coinvolgere le aree di Broca e Wernicke, visualizzabili grazie a picchi BOLD ritardati. Al contrario, la resting-state fMRI (rs-fMRI) registra fluttuazioni spontanee del BOLD a bassa frequenza (<0.1 Hz) senza stimoli esterni, rivelando reti intrinseche stabili note come resting-state networks (RSN), esempi importanti, già citati precedentemente nell'elaborato, sono il default mode network, la salience network o l'executive control network(52). Questa dualità task-riposo amplia le applicazioni cliniche possibili, dal monitoraggio del recupero post-lesione, alla pianificazione neurochirurgica, in quanto aiutano a comprendere appieno come una determinata patologia alteri le connessioni e la funzionalità cerebrale (52,53).

La risonanza magnetica funzionale presenta delle limitazioni, che derivano principalmente dalla sua natura indiretta, il segnale BOLD è dominato dalle vene drenanti e non dai capillari prossimi ai neuroni, non andando così a riflettere in maniera precisa il metabolismo locale ma portando a una risoluzione spaziale sfocata con errori di localizzazione che complicano interpretazioni fini. Anche la risoluzione temporale risente della risposta emodinamica smussando eventi rapidi come sequenze cognitive o oscillazioni neurali, impossibili da risolvere senza tecniche complementari(53). Il segnale al tempo stesso è sensibile ad artefatti associati ad esempio al movimento del soggetto a fluttuazioni fisiologiche come respiro, battito cardiaco ma risente anche di fattori individuali come l'età o la vascolarità alterata o l'assunzione di sostanze vasocostrittive come la caffeina. Le prospettive future puntano a superare questi ostacoli evolvendo hardware, sequenze e analisi, migliorando la risoluzione spazio-temporale cercando di far diventare la fMRI da strumento descrittivo a predittivo (51,53).

1.4.3. ALTERAZIONE NEUROANATOMICHE E FUNZIONALI NELLA SCHIZOFRENIA E NEL DISTURBO BIPOLARE

Negli ultimi anni numerosi studi si sono dedicati nel valutare le principali differenze a livello neuroanatomico e funzionale nei pazienti schizofrenici e bipolari rispetto alla popolazione generale al fine di comprendere meglio la psicopatologia sottostante ai disturbi. Il cervello va incontro a un rimodellamento continuo, alcune alterazioni sono presenti già all'esordio, altre emergono solo dopo anni di persistenza della patologia (54). Si è osservato che nei pazienti, all'esordio, in età adolescenziale, che si ha, in determinate aree, una diminuzione della sincronizzazione neuronale, misurabile in fMRI indirettamente, misurando la correlazione temporale del segnale BOLD tra regioni cerebrali a riposo (in rs-fMRI). In particolare, in aree come il giro frontale superiore, area responsabile delle funzioni esecutive, questo può aiutare a spiegare perché gli adolescenti con schizofrenia mostrino un calo del rendimento scolastico e difficoltà nell'organizzazione del pensiero(55). Si sono viste anche alterazioni della sincronizzazione neuronale in aree come il precuneo e il lobo parietale complicando l'integrazione delle informazioni ambientali per il paziente. Le aree identificate sono proprio quelle che subiscono il maggior rimodellamento strutturale durante la pubertà, dato che conferma ulteriormente come la schizofrenia possa essere considerata una malattia del neurosviluppo la cui patogenesi è legata anche a un alterata maturazione dei circuiti cerebrali coinvolti. Lo studio della sincronizzazione neuronale mediante fMRI potrebbe in prospettiva affiancare la pratica clinica offrendo uno strumento per la diagnosi precoce in una fase in cui interventi mirati possono indurre un miglioramento clinico significativo, nonché la valutazione predittiva della risposta ai trattamenti (56). Con il progredire della malattia e il ripetersi degli episodi si arriva nel tempo a un deterioramento della connettività globale e a una atrofia sinaptica e cerebrale. In verità i ricercatori nei pazienti schizofrenici sin dal primo episodio hanno valutato un assottigliamento significativo della corteccia nel lobo temporale superiore e nel giro frontale inferiore, aree cruciali per l'elaborazione del linguaggio e delle informazioni uditive

(57). Successivamente nei pazienti cronici si è vista però una progressiva atrofia cerebrale che può arrivare ad estendersi fino ad aree sottocorticali e limbiche andando ad interessare anche ippocampo ed amigdala. A livello strutturale, si arriva quindi ad avere una riduzione del volume cerebrale totale con aumento nel volume dei ventricoli laterali; tuttavia, nello specifico la degradazione progressiva della sostanza bianca si osserva a livello del corpo calloso e nel fascicolo longitudinale superiore portando a una scarsa comunicazione tra i centri della visione, dell'udito e del pensiero(57). La schizofrenia è sicuramente una malattia contraddistinta da un ipoconnettività neuronale preponderante, che aiuta a spiegare gran parte dei sintomi. L'ipoconnettività a livello frontotemporale, difatti, aiuta a spiegare la presenza di sintomi positivi come le allucinazioni uditive. Al tempo stesso la schizofrenia è anche caratterizzata da un iperconnettività neuronale in determinate aree come tra i sistemi sensitivi e il talamo o all'interno del default mode network, area associata all'introspezione che può portare il paziente a non riuscire a distinguere tra realtà interna ed esterna (54).

Il disturbo bipolare presenta analogie e differenze rispetto alla schizofrenia. Dal punto di vista strutturale nei pazienti bipolari sono state documentate alterazioni caratterizzate da una riduzione nel volume della materia grigia in diverse sedi. Questo aspetto è spesso associato dal punto di vista funzionale a un alterata connettività neuronale, come ad esempio a livello di: insula, talamo, nucleo caudato, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale mediale e circonvoluzioni temporali superiore e media (58). Dal punto di vista funzionale, inoltre, all'esordio è riscontrata una forte desincronizzazione neuronale, la disconnessione è molto più ridotta rispetto agli schizofrenici ma tende a peggiorare con le crisi successive. Nei pazienti all'esordio le alterazioni riguardano principalmente i circuiti di maturazione affettiva e aree come il giro cingolato anteriore caratterizzato da alterazioni nella connettività già nelle fasi più precoci, aspetto che porta a un'incapacità del paziente nel valutare le conseguenze negative delle proprie azioni nel corso delle fasi maniacali(59). Il succedersi di fasi maniacali e depressive nei pazienti bipolari rende la situazione a livello funzionale più complicata e dinamica, rispetto alla schizofrenia, difatti vediamo una situazione caratterizzata da un'ipoconnettività in alcune aree, e un iperconnettività ad altri

livelli a seconda della fase della malattia. A livello dell'insula -centro dell'integrazione tra sensazioni corporee ed emozioni- si ha un ipoconnettività che porta a difficoltà nel decodificare correttamente i propri stati interni portando a sviluppare una labilità affettiva (58). Tuttavia, anche a livello dell'amigdala si ha un ipoconnettività con la corteccia prefrontale che, non riuscendo a controllare l'amigdala, porterà quest'ultima ad apparire iperattiva, rendendo il soggetto estremamente reattivo agli stimoli stressanti e inducendo progressivamente a una riduzione di volume dell'amigdala stessa (59). Studi di fMRI hanno evidenziato anche la presenza di aree iperattive, come le aree limbiche (amigdala, striato, ippocampo) e i circuiti sensomotori in particolare durante le crisi maniacali. Tale evidenza risulta preziosa per spiegare l'euforia, e l'irrequietezza fisica che contraddistingue questi momenti. Si è osservato inoltre che i pazienti bipolari presentano un malfunzionamento dei principali *network* cerebrali, evidenziando un'iperattività del *salience network*, che porta il cervello a dare troppa importanza a stimoli irrilevanti. Al tempo stesso, questi pazienti posseggono un *central executive network* ipoattivo, che induce un'incapacità nel regolare le emozioni tramite il ragionamento logico, e un *default mode network* alterato che causa difficoltà nei processi di autoriflessione (58).

Ci sono stati vari studi che hanno messo a confronto pazienti bipolari e schizofrenici dal punto di vista neuroanatomico strutturale e funzionale, da questi sono emersi vari punti in comune. Entrambi i disturbi sono caratterizzati da una riduzione della connettività in aree chiave come a livello del talamo destro, della corteccia prefrontale e del giro paracingolato (60). Una minore connettività globale è strettamente correlata a un peggioramento del funzionamento neuropsicologico dell'individuo, in entrambi i disturbi, ma si è visto che in termini di gravità i pazienti schizofrenici mostrano una riduzione più marcata della connettività globale e un'alterazione della connettività in aree specifiche differenti, rispetto ai bipolari, suggerendo una differenza quantitativa più che qualitativa tra i due disturbi (42). La schizofrenia si è osservato essere caratterizzata da compromissioni molto più marcate del disturbo bipolare anche a livello strutturale dove si è evidenziata una riduzione della sostanza bianca maggiore negli schizofrenici e una riduzione del volume cerebrale generale più marcata soprattutto nell'ippocampo e nelle strutture

limbiche(60). Tutte queste caratteristiche possono porsi in sostegno della teoria del continuum in quanto provano a proporre uno spettro anche a livello funzionale permettendo di vedere la schizofrenia come una situazione estrema di disconnettività e il disturbo bipolare come una situazione di ponte tra i pazienti schizofrenici e i controlli sani(55).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il seguente progetto di ricerca si pone come obiettivo quello di approfondire come il carico genetico per la schizofrenia e il disturbo bipolare possa influenzare i pattern di connettività funzionale del cervello, con un focus specifico sulle reti neurali deputate all'elaborazione delle emozioni.

Il disegno sperimentale si articola attorno a tre obiettivi principali tra loro interconnessi che mirano ad evidenziare la connessione tra vulnerabilità genetica, alterazioni neurobiologiche e manifestazioni cliniche. Gli obiettivi dello studio sono:

1. Indagare gli effetti modulatori delle variazioni genetiche, associate al rischio per schizofrenia e disturbo bipolare, sulla connettività delle reti neurali coinvolte nell'elaborazione emotiva in soggetti sani. Attraverso l'utilizzo dei polygenic risk scores e di dati di neuroimaging strutturale e funzionale (resting-state fMRI), ottenuti da un ampio campione di soggetti sani, questo studio cerca di mappare gli effetti del rischio genetico sulla connettività delle reti neurali deputate all'elaborazione delle emozioni. L'ipotesi è che tale vulnerabilità genetica possa manifestarsi a livello cerebrale sotto forma di endofenotipi intermedi già in soggetti che non presentano una diagnosi conclamata.
2. Caratterizzare, nei pazienti affetti da schizofrenia, le alterazioni delle reti neurali coinvolte nell'elaborazione emotiva associate all'interazione genetica tra PRS-SCZ e PRS-BD, già esplorata nell'obiettivo 1 in soggetti sani. Con questo obiettivo questo studio cerca quindi di traslare le evidenze ottenute nella popolazione sana al contesto clinico, sfruttando i dati ricavati da un database open-access (Consortium for Neuropsychiatric Phenomics).

3. Indagare, nei pazienti con schizofrenia, se esiste una correlazione tra le alterazioni delle reti neurali osservate e sintomi depressivi, andando quindi a valutare la rilevanza clinica di queste alterazioni. Utilizzando i dati clinici dei pazienti con schizofrenia, indagheremo se e in che misura le alterazioni della connettività siano associati alla gravità dei sintomi depressivi. L'ipotesi è che le alterazioni della connettività nelle aree prefrontali e limbiche riflettano un'interazione genetica specifica che sottende alla fisiopatologia delle alterazioni dell'umore nella schizofrenia.

3. MATERIALI E METODI

3.1. PARTECIPANTI (SOGGETTI SANI E CON SCHIZOFRENIA)

Per il nostro studio sono state reclutate due coorti di pazienti, una prima coorte formata da 263 partecipanti sani (PS) e una seconda coorte di 40 pazienti con schizofrenia.

Per quanto riguarda la coorte di PS, questi sono persone di etnia caucasica provenienti dalla Puglia, regione del sud dell'Italia, reclutate sfruttando i seguenti criteri di esclusione:

1. anamnesi di trauma cranico con perdita di coscienza;
2. anamnesi di abuso di alcol o sostanze;
3. assenza di familiarità di primo grado per disturbi psichiatrici;
4. presenza di condizioni mediche significative;
5. disturbi del neurosviluppo, disabilità intellettiva o condizioni neurologiche;
6. presenza di impianti metallici;
7. diagnosi psichiatrica attuale o pregressa, valutata mediante la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). (61)

I partecipanti selezionati a seguito della spiegazione della procedura dello studio hanno fornito il consenso informato scritto prima della partecipazione, in conformità con la dichiarazione di Helsinki. I partecipanti sono poi stati valutati e ordinati secondo la stima del loro quoziente intellettivo premorbo, ricavato utilizzando la versione italiana del Wide Range Achievement Test (62).

I pazienti con schizofrenia (SCZ), invece, sono stati selezionati dal dataset del Consortium for Neuropsychiatric Phenomics (<https://openneuro.org/datasets/ds000030/versions/00016>) che contiene i dati di 50 pazienti con diagnosi di SCZ basata su SCID, in trattamento psicofarmacologico stabile, di età compresa tra i 21 e i 50 anni e con almeno otto anni di istruzione

formale. I soggetti sono stati sottoposti allo studio in risonanza magnetica (MRI /fMRI) e alla valutazione clinica dei sintomi tramite delle scale di valutazione. I sintomi depressivi e maniacali sono stati valutati tramite la *Hamilton depression scale* (HAM-D) (63) e la *Young mania rating scale* (YMRS) (64). I sintomi psicotici sono stati valutati tramite le *scale for the assesment of negative symptoms* (SANS) (65) e le *scale for the assessment of positive symptoms* (SAPS) (66). Sono stati, inoltre, selezionati utilizzando anche i primi sei criteri di esclusione applicati alla coorte 1. Durante lo studio in risonanza magnetica due soggetti con SCZ non hanno completato l'acquisizione fMRI a riposo e otto sono stati esclusi dalle analisi fMRI a causa di un eccessivo movimento della testa. Il campione totale di soggetti con SCZ era quindi $n=40$.

Le caratteristiche clinico-demografiche del campione sono riportate nella *Tabella 1*. Come si può vedere nella tabella le scale di valutazione hanno riscontrato un totale di 18 soggetti che presentavano punteggi HAM-D ≥ 8 , indicativi della presenza di sintomi depressivi (67), e 3 soggetti avevano punteggi YMRS ≥ 20 , soglia standard per i criteri di inclusione utilizzati nei trial clinici randomizzati per la mania (68).

	PS	SCZ
Numero di soggetti	263	40
Età, m (SD)	26.6 (7.1)	35.7 (8.6)
Sesso M/F	126/137	31/9
HAM-D m (SD)	NA	9.4 (7.9)
YMRS m (SD)	NA	8.3 (7.1)
SAPS m (SD)	NA	7.1 (4.3)
SANS m (SD)	NA	9.2 (4.8)

Tabella 1: caratteristiche clinico-demografiche del campione

HAM-D: Hamilton Depression Scale; PS: partecipanti sani; m: media; NA: non applicabile; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SD: deviazione standard; SCZ: partecipanti schizofrenici; YMRS: Young Mania Rating Scale.

Il profilo di trattamento farmacologico nei partecipanti con SCZ è riportato in *Tabella 2*. Le dosi degli antipsicotici che assumevano in terapia sono state convertite in equivalenti di clorpromazina, mentre quelle degli stabilizzatori dell'umore e degli antidepressivi sono state trasposte in termini di dose giornaliera definita (DDD)(<https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>).

	SCZ (n = 40)
Terapie mediche, n (%)	37 (92.5%)
Antipsicotici, n (%)	36 (90%)
Equivalenti di CPZ (mg/day)	557 (624)
Stabilizzatori dell'umore, n (%)	10 (25%)
Dose stabilizzatori dell'umore (DDD)	0.146 (0.296)
Antidepressivi, n (%)	19 (47.5%)
Dose antidepressivi (DDD)	0.671 (1.06)

Tabella 2. Profilo del trattamento farmacologico nei partecipanti con SCZ

CPZ: clorpromazina; DDD: dose giornaliera definita; PS: partecipanti sani; NA: non applicabile; SD: deviazione standard; SCZ= schizofrenia

3.2. CALCOLO DEL POLYGENIC RISK SCORE DI SCHIZOFRENIA

Inizialmente i PS inclusi nel campione di studio sono stati sottoposti al processo di genotipizzazione. Tramite un prelievo di sangue venoso si è riusciti ad estrarre circa 200 ng di DNA dalle loro cellule mononucleate periferiche, questo è stato poi genotipizzato utilizzando i BeadChip Illumina HumanHap 550K/610-Quad (San Diego, California). Questa tecnologia va ad amplificare i campioni di DNA sull'intero genoma, li frammenta e li purifica, facendoli precipitare e risospendere nelle opportune concentrazioni per ibridarli, una volta denaturati, sulle sonde specifiche presenti sui BeadChip Illumina Human 550K/610-Quad. Dopo l'ibridazione, gli oligonucleotidi del chip sono stati estesi con una singola base marcata rilevabile tramite imaging a fluorescenza con un Illumina Bead Array Reader. I dati dell'intensità di ciascun chip normalizzati ottenuti per ciascun campione sono stati elaborati tramite il software Illumina Genome Studio (Illumina, v.2020.1), che converte i segnali fluorescenti nei corrispondenti genotipi SNP utilizzando file di posizione dei cluster forniti da Illumina. Questa strumentazione

ci ha permesso di andare ad analizzare simultaneamente centinaia di migliaia di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) e ottimizzare i tempi di ricerca.

Dopo la genotipizzazione, abbiamo eseguito un'analisi di controllo qualità sui dati di sequenziamento dei genotipi tramite il software PLINK v2.1 seguendo la pipeline standard Rapid Imputation and Computational Pipeline (69,70). Sono stati mantenuti nello studio gli SNP con un tasso di genotipizzazione superiore al 95% e gli individui con un tasso di chiamata del campione superiore al 95%. Sono stati rimossi i campioni outlier per eterozigosi ($F > 0,2$), che possono indicare contaminazione o errori tecnici, e i soggetti il cui sesso genetico dedotto genotipicamente non corrispondeva a quello riportato. Sono stati inoltre rimossi gli SNP che non rispettavano l'equilibrio di Hardy-Weinberg ($p < 1 \times 10^{-6}$), una condizione attesa in popolazioni stabili e che, se violata, può indicare errori di genotipizzazione, e quelli che presentavano una frequenza dell'allele minore inferiore all'1 %, poiché troppo rari per fornire informazioni statisticamente affidabili.

Poiché i microarray non misurano tutte le varianti genetiche, i campioni sono stati poi sottoposti al processo di imputazione genetica, al fine di stimare le varianti non direttamente osservabili. A tal fine, gli SNP disallineati sono stati corretti sulla base della frequenza dell'allele alternativo, del tasso di chiamata e del test χ^2 (pannello di riferimento vs dati), utilizzando come riferimento per l'allineamento dei filamenti i dati provenienti dal progetto internazionale 1000 Genomes. I campioni sono stati prima pre-fasati per l'imputazione tramite SHAPEIT v.1.0.1 e successivamente imputati tramite il Michigan Imputation Server, impostando parametri con segmenti da 20 Mb e usando 1000 Genome Phase 3 v5 come pannello di riferimento e GRCh37/hg19 come build del genoma. Il server per la fase utilizza algoritmi dedicati (Minimac4 ed Eagle v2.4). Sono state considerate solo le varianti imputate con probabilità di imputazione del genotipo superiore a 0,9, quindi con elevata probabilità di accuratezza.

Per controllare eventuali differenze genetiche legate all'origine genetica dei partecipanti, è stata eseguita un'analisi delle componenti principali. Sono state escluse alcune regioni genomiche, per evitare varianti fuorvianti o dubbie, come il

complesso maggiore di istocompatibilità (Chr 6: 25-35 Mb) e la regione di inversione del cromosoma 8 (Chr 8: 7-13 Mb). Inoltre, per ridurre la ridondanza informativa dovuta al disequilibrio di collegamento tra SNP abbiamo escluso varianti con R^2 inferiore a 0,2 in una finestra di 200 SNP, mantenendo solo marcatori relativamente indipendenti. Successivamente abbiamo calcolato auto vettori e auto valori della matrice di covarianza con SNPRelate per identificare le componenti principali dei dati genetici utilizzate anche come covariate nelle analisi successive.

Dopo il processo di elaborazione dei dati genetici soprariportato, abbiamo proceduto andando a calcolare i PRS per ciascun individuo tramite la somma degli alleli di rischio, pesati sulla base dell'odds ratio derivato da studi GWAS ($p < 5 \times 10^{-8}$) su schizofrenia e disturbo bipolare (5, 71). Il punteggio allelico è stato calcolato utilizzando dati di genotipizzazione imputati di alta qualità e il progetto 1000 Genomes è stato usato come riferimento per la selezione degli SNP. È stato inoltre calcolato un ulteriore punteggio utilizzando varianti genetiche con una soglia di significatività più permissiva ($p < 0,05$) sia per schizofrenica che per disturbo bipolare, al fine di includere una variabilità genetica maggiore che possa includere una maggiore varianza legata ai fenotipi biologici di questi disturbi (72). I PRS sono stati poi corretti per le prime dieci componenti principali per tenere conto della stratificazione della popolazione e sono stati normalizzati sulla base della popolazione dello studio.

I PRS di schizofrenia e disturbo bipolare risultavano positivamente correlati a tutte le soglie testate (con PRS_SCZ_GWA e PRS_BD_GWA si aveva $r = 0,130$; $p = 0,035$ e con PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05 si è mostrato un $r = 0,219$; $p < 0,001$). Per tener conto di questa varianza condivisa, entrambi i PRS sono stati inclusi nel modello e il termine di interazione è stato stimato dopo centratura rispetto alla media. I fattori di inflazione della varianza erano bassi (PRS_SCZ_GWA e PRS_BD_GWA, $VIF = 1,0173$; PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05, $VIF = 1,0502$), suggerendo che sia improbabile che l'effetto dell'interazione tra PRS per SCZ e per BD sia determinato o amplificato dalla loro correlazione.

3.3. ACQUISIZIONE E PRE-PROCESSING DEI DATI DI RISONANZA MAGNETICA (SOGGETTI SANI E CON SCHIZOFRENIA)

I partecipanti allo studio sono stati sottoposti, come prima menzionato, anche a sessioni di neuroimaging. I PS della coorte 1 sono stati analizzati tramite fMRI a riposo utilizzando due differenti tipi di scanner. Uno scanner General Electric Signa 3T utilizzato per acquisire i dati di 167 individui sani e uno scanner Philips Ingenia 3T sfruttato per l'analisi dei restanti 96 PS. Per il primo scanner è stato utilizzato un unico protocollo di acquisizione sfruttando una sequenza strutturale MPRAGE pesata in T1 (dimensione voxel $1 \times 1 \times 1,3$ mm; 124 slices; campo di vista= 256 mm) e una sequenza fMRI a riposo (sequenza gradient-echo planar imaging, tempo di ripetizione/tempo di eco = 2000/28; 28 slices interlacciate, dimensione del voxel $4 \times 4 \times 5$ mm; durata della scansione=600 s; campo di vista=256 mm). Invece per il secondo scanner (Philips Ingenia 3T) sono stati impiegati due protocolli di acquisizione differenti. Mediante una sequenza strutturale pesata in T1 (dimensione del voxel $1 \times 1 \times 1$ mm; 180 slices; campo di vista= 256 mm) in una sessione a riposo sono stati sfruttati i seguenti protocolli:

- Protocollo A: tempo di ripetizione/tempo di eco = 3000/28, 36 slices interlacciate, dimensione del voxel $3 \times 3 \times 4$ mm, durata della scansione= 600 s, campo di vista= 24 cm;
- Protocollo B: tempo di ripetizione/tempo di eco 2000/30, 38 slices interlacciate, dimensione del voxel $3 \times 3 \times 3,6$ mm; durata della scansione=480 s; campo di vista= 24 cm.

Durante la fMRI a riposo, ai partecipanti è stato chiesto di rimanere immobili, tenere gli occhi aperti e fissare una croce presentata al centro di uno schermo.

Successivamente i dati di risonanza, prima di essere analizzati, hanno subito un'iniziale processazione utilizzando il software Statistical parametric mapping (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londra, Regno Unito). Grazie a questo software, per ogni partecipante, le immagini in RM sono state riallineate per correggere le distorsioni dovute al movimento. Tutti i dataset sono stati ispezionati per individuare artefatti di movimento, e i partecipanti con

movimenti della testa superiori a 1,5 mm di traslazione o 3 gradi di rotazione sono stati esclusi dalle analisi successive. Le immagini sono state quindi normalizzate spazialmente allo spazio standard del Montreal Neurological Institute (MNI) utilizzando una trasformazione affine a 12 parametri. I dati funzionali normalizzati sono stati ricampionati a una dimensione isotropica del voxel di 3,75 mm. Le risposte neurali sono state modellate utilizzando la funzione standard di risposta emodinamica (HRF), mentre le serie temporali sono state filtrate per eliminare le variazioni molto lente (oltre i 128 s) e quelle non coerenti con la forma della HRF.

Nella seconda coorte i dati di neuroimaging, invece, sono stati acquisiti tramite uno scanner Siemens Trio da 3 Tesla. Questo scanner ha permesso la raccolta di una scansione anatomica ad alta risoluzione pesata in T1 (MPRAGE) con i seguenti parametri: TR=1,9s TE=2,26 ms, spessore slice= 1 mm, 176 slices, matrice=256 × 256, FOV=250 mm, piano sagittale. I dati fMRI sono stati acquisiti con una sequenza echoplanar imaging (EPI) pesata in T2* con i seguenti parametri: TR=2s, TE=30ms, spessore slice= 4 mm, 34 slices, angolo di flip=90°, matrice= 64× 64, FOV=192 mm, orientamento obliquo delle slice. La scansione fMRI a riposo è durata 304 s durante i quali è stato chiesto ai pazienti di rimanere immobili con gli occhi aperti e fissare una croce al centro dello schermo.

I dati di risonanza magnetica strutturale e funzionale sono stati pre-processati utilizzando Data Processing & Analysis for Brain Imaging (DPABI, <http://rfmri.org/dpabi>) e Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), eseguiti in ambiente MATLAB (The mathworks, Sherborn, MA, USA). Le immagini sono state ispezionate da un esperto di neuroimaging (GC) al fine di individuare anomalie anatomiche o artefatti. Successivamente, sono state riorientate e riallineate per correggere i movimenti della testa, quindi segmentate in sostanza grigia, bianca e liquido cerebrospinale a partire dalle immagini pesate in T1. I segnali medi rilevati a livello di sostanza bianca e liquido cerebrospinale sono stati regressi dalle serie temporali per rimuovere componenti non correlate al segnale BOLD. È stata inoltre applicata la regressione del movimento a 24 parametri proposta da Friston (Friston-24). Le immagini di sostanza grigia sono state quindi normalizzate allo spazio MNI

utilizzando la registrazione DARTEL, ottenendo una dimensione isotropica del voxel di $3 \times 3 \times 3$ mm.

3.4. ANALISI MRI

Dopo l'acquisizione delle immagini di fMRI analizzanti l'attività spontanea del cervello a riposo, grazie a specifici programmi informatici abbiamo elaborato i dati ottenuti con l'obiettivo di riuscire a calcolare le fALFF. Per ciascuna coorte abbiamo analizzato l'fALFF utilizzando Data processing & analysis for brain imaging (DPABI, <http://rfmri.org/dpabi>) e Statistical parametric mapping 12 (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), eseguiti in MATLAB (The MathWorks, Sherborn, MA, USA) con la stessa pipeline.

L'analisi è stata effettuata su ciascun voxel, ne è stato studiato l'andamento di segnale in ogni voxel, e per farlo si è dovuto trasformare i dati dal dominio del tempo al dominio delle frequenze mediante la trasformata rapida di Fourier (FFT). Questa ci ha permesso di ottenere uno spettro di potenza, rendendo possibile capire a quali frequenze il segnale oscilla e con quale intensità. Nello studio ci siamo concentrati in particolare sulle oscillazioni molto lente, ossia tra 0,01 e 0,08 Hz (considerate come le frequenze che caratterizzano l'attività cerebrale a riposo), e si è quindi andati a misurare la radice quadrata del segnale nell'intervallo di frequenza appena riportato per ciascun voxel. Si è dunque calcolata l'ampiezza del segnale nella banda a basse frequenze e questa è stata rapportata con l'ampiezza totale del segnale dell'intero spettro di potenza rilevabile (intervallo 0,01-0,1 Hz). Il rapporto tra queste due quantità costituisce il valore di fALFF, maggiore è il valore del suddetto, maggiore è la predominanza delle oscillazioni lente in quella regione cerebrale. Poiché i valori possono differire molto tra una persona e l'altra, al fine di standardizzare i risultati di fALFF per ciascun voxel, questi sono stati normalizzati tramite z-score sull'intero cervello per ogni soggetto. Questo passaggio ci ha permesso così di confrontare più facilmente i dati tra i vari partecipanti allo studio.

Infine, dopo aver misurato l'intensità dell'attività cerebrale in ogni regione del cervello, e aver normalizzato i risultati per renderli confrontabili, si è cercato di ripulire i dati dalle variazioni casuali. Per fare ciò, le mappe fALFF ottenute sono state sottoposte a smussamento gaussiano, con un kernel gaussiano con larghezza a metà altezza (FWHM) di 4 mm, questo ha permesso di ridurre il rumore casuale rilevabile e rendere i risultati più stabili e confrontabili.

3.5. ANALISI STATISTICHE

L'analisi dei dati raccolti è proseguita con l'analisi statistica delle mappe cerebrali in resting-state utilizzando il software SPM12. In primo luogo, abbiamo condotto due analisi statistiche di regressione multipla separate per andare a studiare l'effetto di ogni singolo PRS, tenendo conto di età, sesso e protocollo di acquisizione dei dati. Seguendo lo stesso metodo, abbiamo effettuato analisi di regressione multipla separate sulle misure di connettività cerebrale in resting-state includendo, per ogni analisi, come variabile l'interazione tra i punteggi di rischio genetico per schizofrenia e disturbo bipolare considerandone il prodotto incrociato (sia tra PRS_SCZ_GWA e PRS_BD_GWA che tra PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05). Questa indagine mirava ad andare a indagare come la combinazione di questi rischi genetici potesse influenzare l'attività cerebrale a due diversi livelli di associazione statistica con la diagnosi. Sono state incluse come covariate nell'indagine anche sesso, età, e protocollo di acquisizione oltre i valori di PRS.

Per chiarire la natura dell'interazione calcolata, l'analisi è stata integrata con una rappresentazione grafica degli effetti condizionali, illustrata nelle *Figure 2 e 3* le

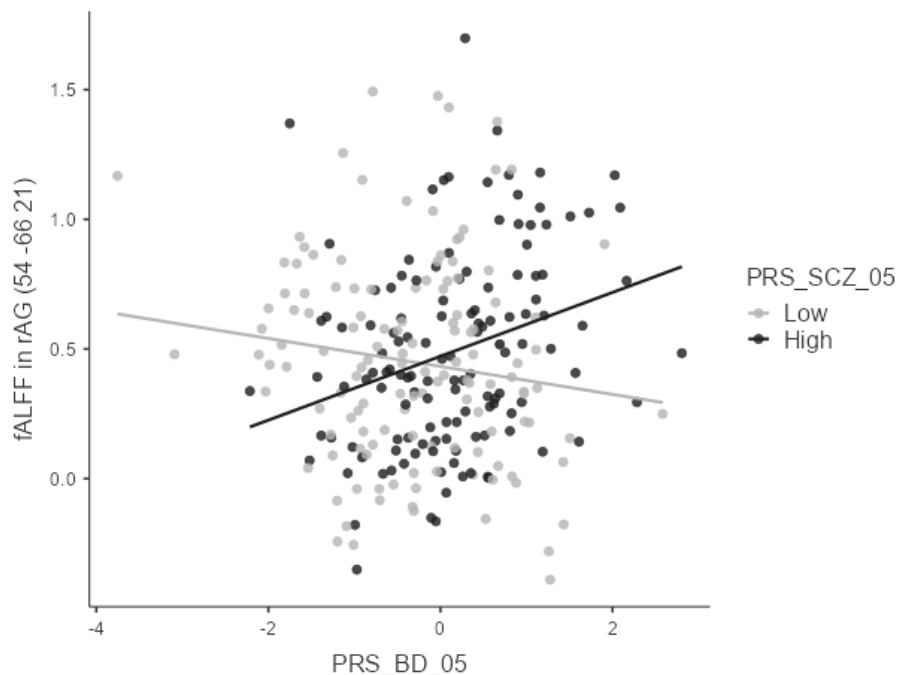


Figura 2: Grafico di interazione tra PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05 sull'attività funzionale a riposo nel giro angolare destro

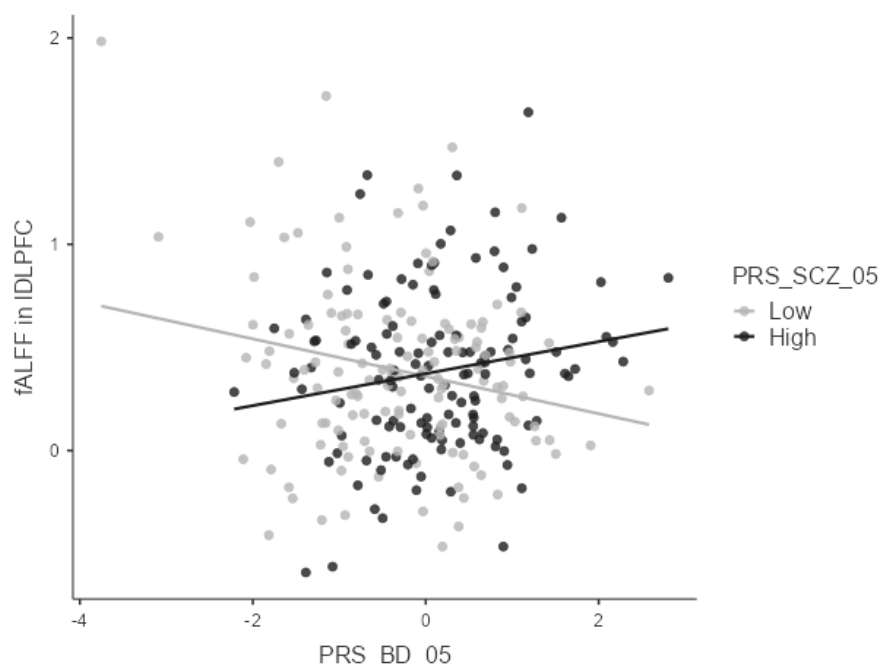


Figura 3 : Grafico di interazione tra PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05 sull'attività funzionale a riposo nella DLPFC sinistra

quali permettono di osservare come la relazione tra il rischio di disturbo bipolare e l'attività cerebrale vari in funzione dei livelli alti o bassi del rischio per schizofrenia.

L'analisi si è limitata allo studio della sostanza grigia cerebrale, ciò è stato possibile utilizzando una maschera anatomica specifica, generata utilizzando il toolbox WFY PickAtlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). I risultati sono stati considerati significativi se superavano la soglia statistica di $p < 0,05$, dopo una correzione statistica per confronti multipli eseguita mediante il metodo FDR per ciascuna soglia di PRS.

Successivamente, nei controlli sani, abbiamo cercato di identificare le aree cerebrali nelle quali i due rischi genetici interagissero in modo significativo. Si è andati anche a indagare se alterazioni in queste aree, individuate nei soggetti sani, potessero essere correlate all'insorgenza di sintomi dell'umore nei pazienti con disturbo dello spettro schizofrenico. Per fare quest'analisi si è ricorsi all'utilizzo in primis di cluster che mostravano l'effetto dell'interazione significativa di $PRS_SCZ \times PRS_BD$ nei partecipanti sani per riuscire a indagare la correlazione tra i valori di fALFF e i sintomi dell'umore (valutati tramite HAM-D e YMRS) negli SCZ

mediante il test di Spearman. Il test ha tenuto conto anche di variabili come età, sesso, terapia assunta considerata in termini di equivalenti di clorpromazina, stabilizzatori dell'umore, antidepressivi, e la gravità dei sintomi psicotici calcolata tramite i punteggi SANS e SAPS. In questo caso, la significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$, corretta con correzione di Bonferroni per il numero di cluster e di scale esaminate.

Si è infine verificato se i dati seguissero una distribuzione normale, tramite il test di Shapiro-Wilk. I dati demografici dei vari gruppi sono stati confrontati utilizzando l'analisi della varianza (ANOVA), il test t per campioni indipendenti e il test χ^2 , a seconda dei casi.

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software Jamovi (2.0.0.0)

4. RISULTATI

4.1. ASSOCIAZIONE TRA RISCHIO CUMULATIVO PER SCZ E BD E ATTIVITA' FUNZIONALE A RIPOSO IN PARTECIPANTI SANI

In primis abbiamo riscontrato la presenza di un'associazione significativa tra il rischio genetico cumulativo per SCZ e BD e l'attività funzionale a riposo nei partecipanti sani (PS). Si è trovata, difatti, una correlazione mettendo a confronto il punteggio di rischio poligenico cumulativo (PRS_PROD_05) con il fALFF riscontrato a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC, x, y, z=-42, 21, 42) (p-FDR=0,019) e del giro angolare destro (AG, x, y, z=54, -66, 21) (p-FDR=0,015). In particolare, l'analisi eseguita ha permesso di evidenziare che gli individui con elevata fALFF nella corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra presentavano bassi PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05, mentre gli individui con elevato fALFF nel giro angolare destro presentavano alti livelli di PRS_SCZ_05 e PRS_BD_05 (Fig.4). Quanto rilevato sta a significare che queste varianti genetiche che normalmente aumentano la probabilità di sviluppare i disturbi studiati sembrano riflettersi nell'attività cerebrale di alcune aree anche in situazioni di riposo. Non sono stati osservati invece effetti significativi del PRS_SCZ_GWA, PRS_SCZ_05, PRS_BD_GWA, PRS_BD_05 e PRS_PROD_GWA sul fALFF nei PS.

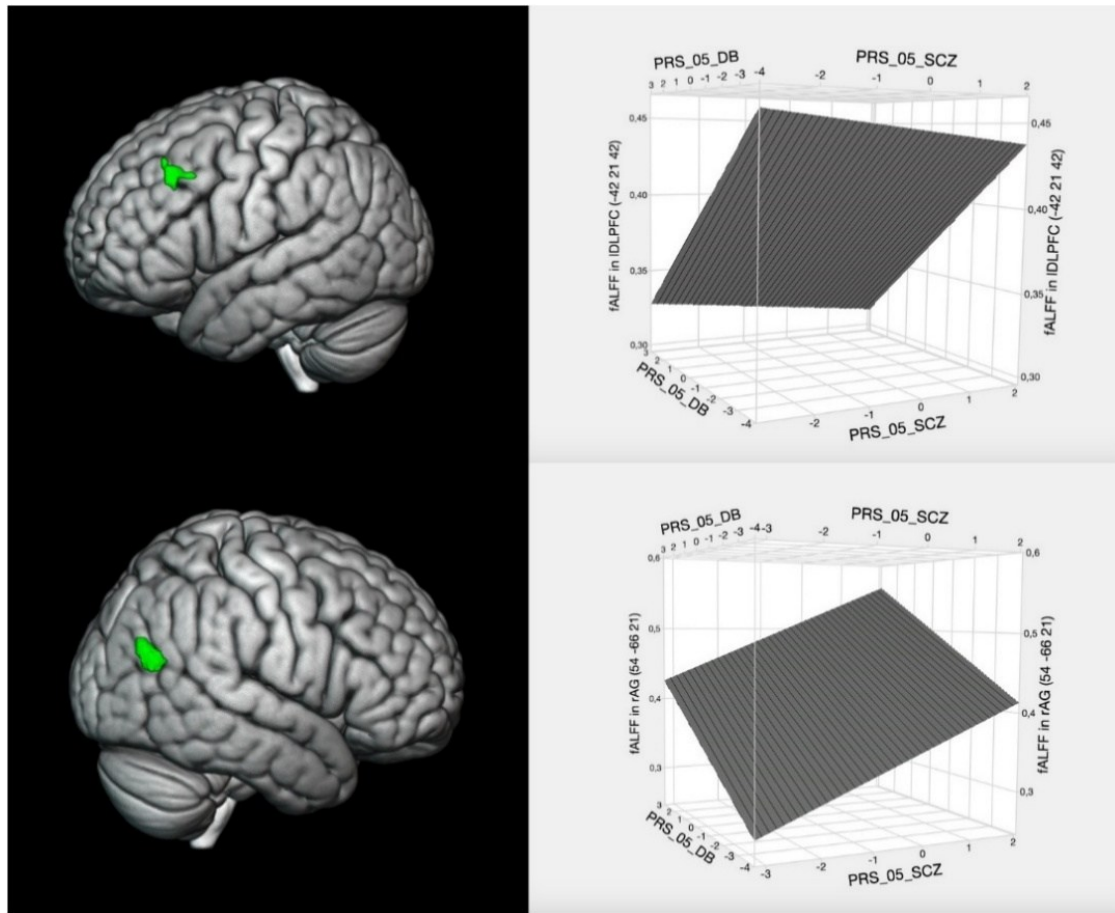


Figura 4: correlazione tra fALFF e PRS in corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC, x, y, z = -42, 21, 42) ($p\text{-FDR}=0.019$) e giro angolare destro (AG, x, y, z = 54, -66, 21) ($p\text{-FDR} = 0.015$). Si osserva dai grafici un'associazione negativa tra l'attività in DLPFC e il carico genetico mentre un'associazione positiva tra l'attività in AG e il carico genetico.

4.2. CORRELAZIONE TRA DLPFC fALFF E SINTOMI DELL'UMORE IN PAZIENTI CON SCZ

Un altro risultato osservato dalle analisi condotte è stato quello di rilevare la presenza di una correlazione diretta tra fALFF nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra e i sintomi dell'umore nei pazienti con SCZ.

I valori di fALFF nella DLPFC sinistra sono risultati negativamente correlati con i punteggi HAM-D nei pazienti schizofrenici ($\rho = -0,467$; $p = 0,006$ secondo la correzione di Bonferroni) (Fig. 5) ma non con i punteggi YMRS ($p = 0,333$). Ciò sta a significare come in pazienti con un minor rischio genetico la DLPFC sinistra si presenti maggiormente attiva e questa iperattività si può considerare significativamente associata a una minor manifestazione clinica di sintomi dell'umore.

Invece, per quanto riguarda il giro angolare destro, i valori di fALFF misurati non sono risultati correlati né con i punteggi HAM-D ($p = 0,515$) né con quelli YMRS ($p = 0,196$).

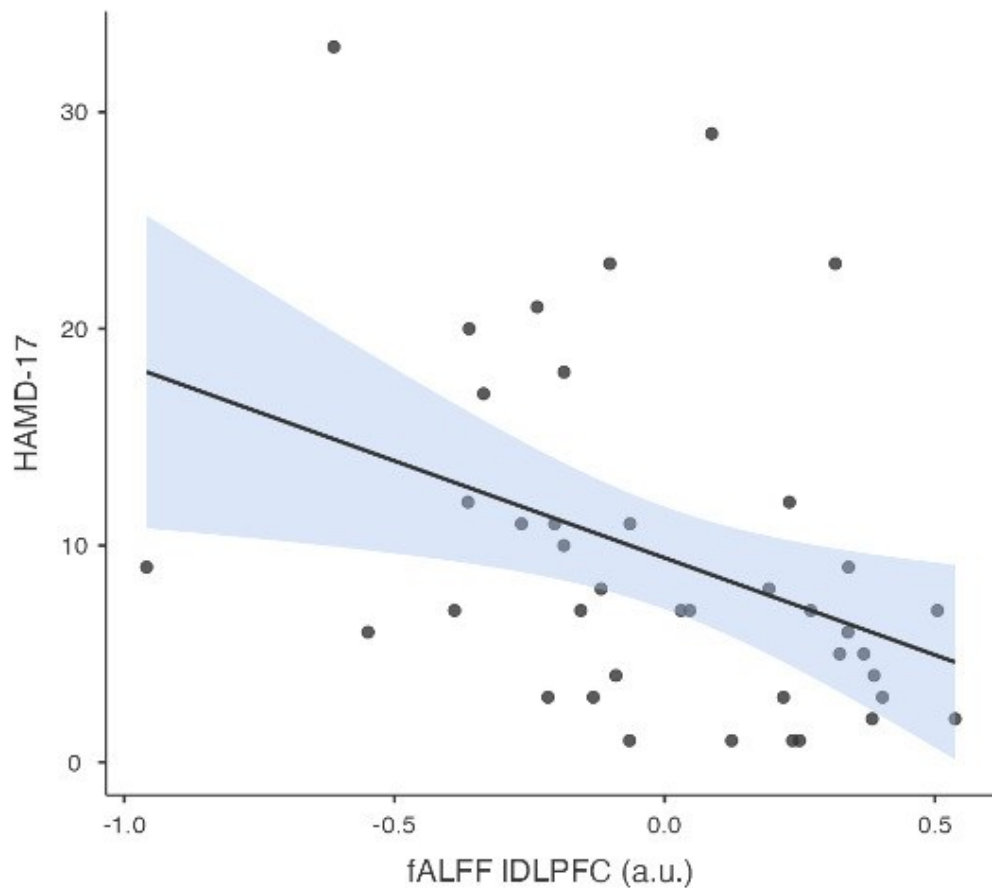


Figura 5: evidenza di correlazione negativa tra punteggio HAMD-17 e fALFF in corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra ($\rho = -0.467$; $p = 0.006$ con correzione di Bonferroni)

In ultima analisi, è opportuno inquadrare l'insieme dei risultati finora esposti tenendo conto pure delle caratteristiche intrinseche del gruppo clinico riassunte in *Tabella 1*. Sebbene le analisi abbiano evidenziato associazioni statisticamente solide, la dimensione contenuta del campione di pazienti ($n=40$) e il marcato sbilanciamento di genere – con una netta prevalenza della componente maschile (31 uomini contro 9 donne) – rappresentano un vincolo metodologico alla generalizzabilità delle conclusioni. Di conseguenza, pur confermando la validità del modello testato, i dati qui presentati devono essere considerati come una base conoscitiva che necessita di ulteriori validazioni su coorti più ampie e bilanciate.

5. DISCUSSIONE

Sulla base della nostra ipotesi iniziale, grazie ai risultati rilevati possiamo confermare la presenza di un effetto interattivo del polygenic risk score per schizofrenia e disturbo bipolare sull'attività neurale spontanea in regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni. Si sono osservate evidenze in regioni come la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, area molto importante per il controllo cognitivo ed emotivo, e il giro angolare destro regione multimodale che permette l'integrazione multisensoriale, ma utile anche nell'introspezione e nell'empatizzare con gli altri.

Considerando la DLPFC è importante evidenziare che questa svolge un ruolo chiave nell'elaborazione e regolazione delle emozioni legate alla valenza e alle funzioni esecutive, come i processi di ricompensa, la resilienza e l'inibizione delle risposte emotive impulsive (73, 74, 75). Dalle analisi condotte abbiamo osservato un'associazione tra i valori di fALFF nella DLPFC sinistra alla presenza di sintomi depressivi nei pazienti con SCZ. Questi risultati suggeriscono quindi la presenza di un ruolo delle alterazioni nell'attività spontanea cerebrale in quell'area, modulata dal rischio genetico di insorgenza di SCZ e BD, nell'insorgenza di sintomi dell'umore. In particolare, negli individui ad alto rischio si hanno valori più bassi di fALFF in DLPFC di sinistra e quindi si ha una maggiore vulnerabilità nell'insorgenza di sintomi dell'umore a causa di un minor controllo cognitivo ed emotivo dovuto a un'ipoattività di quest'area.

È importante sottolineare come questa associazione si evidenziasse solo utilizzando PRS calcolati con una soglia statistica più permissiva per l'associazione tra SNP e diagnosi, e non quando i PRS erano limitati alle varianti significative a livello genome-wide. Questo è coerente con l'architettura altamente poligenica dei disturbi dello spettro della schizofrenia, nei quali una parte sostanziale della predisposizione genetica è associata anche a un numero elevato di varianti comuni con effetti individuali piccoli che non raggiungono la significatività genomica (76). Ne consegue quindi, che soglie di PRS più basse risultano spesso più sensibili nel

catturare una varianza biologicamente significativa, in particolare per fenotipi neurali e cognitivi intermedi (77).

Il ruolo della DLPFC nell'elaborazione emotiva, come già anticipato, è ben documentato nella letteratura scientifica (73,78,79). Alterazioni dell'attività della DLPFC e della connettività funzionale nella rete fronto-parietale durante l'elaborazione emotiva sono state ampiamente riportate in letteratura nei pazienti con SCZ (80,81) ma anche in pazienti ad alto rischio familiare di SCZ, per i quali comunque il carico genetico predisponesse all'insorgenza di una disregolazione del tono umorale (82). I nostri risultati a sostegno del concetto hanno riscontrato la presenza di valori inferiori di fALFF nella DLPFC sinistra anche nei PS con un maggior carico genetico per SCZ e BD. Questo risultato, associato all'evidenza che i valori di fALFF nella corteccia prefrontale sostengono un potenziale fenotipo intermedio per la SCZ, suggerisce che un maggior rischio genetico combinato per SCZ e BD comporti una ridotta attività neurale spontanea in una regione cerebrale specifica. Tale regione risulta rilevante nei soggetti con SCZ a causa della manifestazione di un dominio clinico che può fungere da ponte tra SCZ e BD, ossia i sintomi dell'umore.

Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha indagato la relazione tra gli effetti combinati del rischio genetico per SCZ e BD sui fenotipi cerebrali e sul loro crocevia clinico.

Un altro risultato importante osservato è stata la correlazione negativa tra l'attività a riposo nella corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e i sintomi depressivi nei pazienti con SCZ. Pazienti con valori più bassi della fALFF nella DLPFC sinistra si è visto essere caratterizzati da livelli più elevati di sintomi depressivi (84-88). Sulla base della letteratura e dei risultati evidenziati dallo studio, una possibile interpretazione di quanto visto è che un'attività neurale spontanea ridotta nella DLPFC di sinistra nei pz con SCZ riflette una ridotta capacità nell'applicare una regolazione top-down nella processazione delle emozioni (89), andando ad aumentare la vulnerabilità verso un umore depresso. Nel complesso quindi quanto detto finora ci suggerisce come la ridotta attività spontanea nella DLPFC sia un

meccanismo tramite il quale la suscettibilità genetica contribuisce all'espressione fenotipica dei sintomi depressivi nella popolazione.

Nello studio, invece, non sono state trovate correlazioni tra il valore di fALFF in DLPFC e i valori dell'YMRS scores. Questo può essere molto probabilmente collegato al fatto che nella nostra popolazione di studio, solo una piccola parte dei soggetti (n= 3) presentava sintomi clinicamente significativi nel contesto di un umore sregolato ed elevato. Questo aspetto del nostro campione ha sicuramente limitato la nostra capacità nel trovare una possibile associazione.

Per quanto concerne invece la regione del giro angolare implicata in numerose e complesse funzioni cognitive, emotive e sociali, nelle analisi abbiamo osservato un'interazione anche in quest'area da parte del PRS per disturbo bipolare e disturbo dello spettro schizofrenico (89, 90). Alterazioni nel funzionamento del giro angolare possono associarsi quindi alla presenza di una cognizione sociale anomala, caratteristica fondamentale dello spettro schizofrenia-disturbo bipolare ed è altamente predittiva di un cattivo funzionamento individuale e di una prognosi peggiore. I nostri risultati ci hanno quindi permesso di convenire che il carico genetico di SCZ e BD indubbiamente interessa l'attività del giro angolare destro, suggerendo che la predisposizione genetica di questi disturbi influenzi non solo aree cerebrali interessate nella processazione emotiva ma anche quelle importanti per lo sviluppo di abilità sociali complesse. Comunque, l'assenza di un'associazione tra l'attività spontanea in quest'area cerebrale con le scale di valutazione dell'umore suggerisce che ci sia una rilevanza inferiore dell'associazione e quindi un peso minore del rischio genetico sulla manifestazione fenotipica dell'SCZ.

Uno dei punti di forza di questo studio sta nell'uso del PRS per quantificare il peso genetico cumulativo per disturbo bipolare e disturbo dello spettro della schizofrenia. A differenza degli approcci a singola variante, il polygenic-risk score è un indice quantitativo che racchiude perfettamente la struttura altamente poligenica caratterizzante i disturbi psichiatrici. Questo punteggio, ottenuto sommando il peso effettivo di migliaia di singole varianti, permette quindi di studiare il rischio genetico nella totalità della variabilità interindividuale, comprese

le popolazioni non cliniche, minimizzando così gli effetti confondenti legati allo stato di malattia o ai farmaci. Collegando strettamente il PRS con l'attività cerebrale spontanea a riposo, lo studio adotta un approccio, basato su principi biologici, per identificare fenotipi intermedi che possano fungere da ponte tra la predisposizione genetica e l'espressione clinica. È inoltre importante sottolineare che l'utilizzo del PRS sia per lo studio dei disturbi dello spettro della schizofrenia che per i disturbi bipolari supporta una prospettiva trans-diagnostica, riflettendo i substrati genetici e neurobiologici condivisi tra le principali psicosi. Questo approccio appare conforme con le attuali evidenze scientifiche di meccanismi molecolari e neurali sovrapposti tra schizofrenia e disturbi affettivi (92, 93), e accresce la rilevanza traslazionale dei risultati.

È importante riconoscere la presenza anche di alcune limitazioni presenti nello studio. In primis, la

ridotta dimensione del campione di studio di pazienti schizofrenici può ridurre il potere statistico nell'evidenziare gli effetti più sottili. Comunque, la consistenza delle associazioni osservate tra genetica, neuroimaging e correlati clinici supporta ampiamente la validità dei risultati. È comunque necessario che studi futuri con coorti più ampie si occupino di validare ed estendere i risultati di questo studio.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SCZ assumevano farmaci che possono aver influenzato i nostri risultati. Comunque, si è provato a uniformare i dati rilevati, per mitigare l'influenza della terapia farmacologica, tutte le analisi sono state aggiustate sulla base del dosaggio farmacologico in modo da poter confrontare i vari pazienti.

In aggiunta, nello studio, sebbene abbiamo applicato il questionario gold standard per la valutazione dei sintomi depressivi, non abbiamo applicato la scala di valutazione della depressione di Calgary, la quale è la scala standard per valutare la gravità della depressione negli schizofrenici (94).

Infine, non abbiamo neanche replicato le nostre analisi in un campione sano indipendente, ma abbiamo tuttavia usato un campione esterno di pazienti con

disturbo dello spettro della schizofrenia per traslare il rischio genetico nel corrispettivo fenotipo clinico di SCZ.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che il rischio per SCZ e BD converge nell'interessare la funzione di aree cerebrali implicate nella processazione emotiva principalmente alterata nell'elaborazione dei sintomi depressivi nei pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia.

Comprendere maggiormente i correlati neurali del dominio umorale nei pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia può avere implicazioni cliniche molto importanti, suggerendo la possibilità di nuove strategie terapeutiche possibili mirate nell'alleviare i sintomi dell'umore nei pazienti con SCZ.

Inoltre, i nostri risultati suggeriscono come le interazioni genetiche complesse trans diagnostiche possano essere rilevanti per la presentazione clinica nella SCZ, che potrebbero quindi essere influenzate da vie genetiche che non sono al centro di questo disturbo cerebrale.

APPENDICE

Criteri diagnostici episodio maniacale DSM-5-TR:

A. Un periodo ben definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile e di attività o energia finalizzata anormalmente e persistentemente aumentata, della durata di almeno 1 settimana e presente per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (oppure di qualsiasi durata se è necessario il ricovero ospedaliero).

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento dell'energia o dell'attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro se l'umore è solo irritabile) sono presenti in misura significativa e rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale:

1. Autostima ipertrofica o grandiosità.
2. Ridotto bisogno di sonno (es., si sente riposato dopo solo 3 ore di sonno).
3. Maggiore loquacità del solito o spinta a continuare a parlare.
4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri corrano.
5. Distraibilità (cioè l'attenzione è troppo facilmente attratta da stimoli esterni irrilevanti o non importanti), riferita o osservata.
6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa/scolastica o sessuale) oppure agitazione psicomotoria (cioè attività afinalistica non diretta a uno scopo).
7. Coinvolgimento eccessivo in attività con alto potenziale di conseguenze dolorose (es., spese incontrollate, comportamenti sessuali imprudenti o investimenti finanziari avventati).

C. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo, oppure da richiedere il ricovero ospedaliero per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti caratteristiche psicotiche.

D. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (es., droga, farmaco o altro trattamento) né a un'altra condizione medica. (1)

Criteri diagnostici episodio ipomaniacale DSM-5-TR:

A. Un periodo ben definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile e di attività o energia anormalmente e persistentemente aumentata, della durata di almeno 4 giorni consecutivi e presente per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno.

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento dell'energia o dell'attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro se l'umore è solo irritabile) sono persistiti, rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale e sono stati presenti in misura significativa:

1. Autostima ipertrofica o grandiosità.
2. Ridotto bisogno di sonno (es., sentirsi riposati dopo sole 3 ore di sonno).
3. Maggiore loquacità del solito o pressione a continuare a parlare.
4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri corrano.
5. Distraibilità (cioè l'attenzione è troppo facilmente attratta da stimoli esterni irrilevanti o non importanti), riferita o osservata.
6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa/scolastica o sessuale) oppure agitazione psicomotoria.
7. Coinvolgimento eccessivo in attività con alto potenziale di conseguenze negative (es., spese incontrollate, comportamenti sessuali imprudenti o investimenti finanziari avventati).

C. L'episodio è associato a un cambiamento inequivocabile del funzionamento, non caratteristico dell'individuo quando è asintomatico.

D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel funzionamento sono osservabili dagli altri.

E. L'episodio non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo né da richiedere ospedalizzazione. Se sono presenti caratteristiche psicotiche, l'episodio è, per definizione, maniacale.

F. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (es., droga d'abuso, farmaco o altro trattamento). (1)

Criteri diagnostici episodio depressivo DSM-5-TR:

A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati presenti durante lo stesso periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da umore depresso oppure perdita di interesse o piacere.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato soggettivamente (es., sentirsi triste, vuoto o senza speranza) oppure osservato dagli altri (es. appare in lacrime).
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o osservato).
3. Significativa perdita di peso senza essere a dieta oppure aumento di peso (es., variazione superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno.
4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno, osservabili dagli altri (non semplicemente sensazioni soggettive di irrequietezza o rallentamento).
6. Affaticamento o perdita di energia quasi ogni giorno.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non semplicemente autorimprovero o colpa per il fatto di essere malati).
8. Ridotta capacità di pensare o concentrarsi, oppure indecisione, quasi ogni giorno (riferita dal soggetto o osservata).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ideazione suicidaria ricorrente senza un piano specifico, oppure un tentativo di suicidio o un piano specifico per commetterlo.

B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica. (1)

BIBLIOGRAFIA

1. DSM-5.
2. Häfner H, An Der Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. marzo 1997;42(2):139–51. doi:10.1177/070674379704200204
3. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. luglio 2016;388(10039):86–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6
4. Ursini G, Punzi G, Chen Q, Marengo S, Robinson JF, Porcelli A, et al. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat Med*. giugno 2018;24(6):792–801. doi:10.1038/s41591-018-0021-y
5. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 21 aprile 2022;604(7906):502–8. doi:10.1038/s41586-022-04434-5
6. Toro VD, Antonucci LA, Quarto T, Passiatore R, Fazio L, Ursini G, et al. The interaction between early life complications and a polygenic risk score for schizophrenia is associated with brain activity during emotion processing in healthy participants. *Psychol Med*. giugno 2024;54(8):1876–85. doi:10.1017/S0033291724000011
7. Guloksuz S, Pries L, Delespaul P, Kenis G, Luykx JJ, Lin BD, et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry*. giugno 2019;18(2):173–82. doi:10.1002/wps.20629
8. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1 dicembre 2003;60(12):1187. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187

9. Paquin V, Lapierre M, Veru F, King S. Early Environmental Upheaval and the Risk for Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 7 maggio 2021;17(1):285–311. doi:10.1146/annurev-clinpsy-081219-103805
10. Kawikova I, Hakenova K, Lebedeva M, Kleteckova L, Jakob L, Spicka V, et al. Perinatal Hypoxia and Immune System Activation in Schizophrenia Pathogenesis: Critical Considerations During COVID-19 Pandemic. *Physiol Res*. 29 novembre 2024;73(S2):S615–39. doi:10.33549/physiolres.935501 PubMed PMID: 39589306; PubMed Central PMCID: PMC11627263.
11. Tosato S, Ristic B, Zanini A, Schimmenti S, Maselli FMC, Vassos E. Environmental risk factors for schizophrenia spectrum disorders around the globe: a mapping review of the literature. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2025;34:e47. doi:10.1017/S204579602510022X
12. McCutcheon RA, Pillinger T, Varvari I, Halstead S, Ayinde OO, Crossley NA, et al. INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia. *Lancet Psychiatry*. maggio 2025;12(5):384–94. doi:10.1016/S2215-0366(25)00031-8
13. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc*. febbraio 2020;19(1):15–33. doi:10.1002/wps.20693 PubMed PMID: 31922684; PubMed Central PMCID: PMC6953551.
14. Meltzer H. The Role of Serotonin in Antipsychotic Drug Action. *Neuropsychopharmacology*. agosto 1999;21(2):106S-115S. doi:10.1016/S0893-133X(99)00046-9
15. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 20 agosto 2018;23(8):2087. doi:10.3390/molecules23082087
16. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in

- schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. settembre 2013;382(9896):951–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
17. Dean B, Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res*. giugno 2020;288:112989. doi:10.1016/j.psychres.2020.112989
 18. Berendsen S, Berendse S, Van Der Torren J, Vermeulen J, De Haan L. Cognitive behavioural therapy for the treatment of schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine*. gennaio 2024;67:102392. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102392
 19. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res*. dicembre 2022;250:152–63. doi:10.1016/j.schres.2022.11.010
 20. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. agosto 2014;205(2):88–94. doi:10.1192/bjp.bp.113.127753
 21. Van Dee V, Schnack HG, Cahn W. Systematic review and meta-analysis on predictors of prognosis in patients with schizophrenia spectrum disorders: An overview of current evidence and a call for prospective research and open access to datasets. *Schizophr Res*. aprile 2023;254:133–42. doi:10.1016/j.schres.2023.02.024
 22. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 7 marzo 2011;68(3):241. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12

23. Sherazi R, McKeon P, McDonough M, Daly I, Kennedy N. What's New? The Clinical Epidemiology of Bipolar I Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. novembre 2006;14(6):273–84. doi:10.1080/10673220601070047
24. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Elisabeth Wells J, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. aprile 2005;7(2):119–25. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00180.x
25. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. marzo 2020;25(3):544–59. doi:10.1038/s41380-019-0634-7
26. eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, the Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. maggio 2019;51(5):793–803. doi:10.1038/s41588-019-0397-8
27. Wellcome Trust Case Control Consortium, Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*. settembre 2008;40(9):1056–8. doi:10.1038/ng.209
28. Markota M, Coombes BJ, Larrabee BR, McElroy SL, Bond DJ, Veldic M, et al. Association of schizophrenia polygenic risk score with manic and depressive psychosis in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 10 settembre 2018;8(1):188. doi:10.1038/s41398-018-0242-3
29. Menculini G, Balducci PM, Attademo L, Bernardini F, Moretti P, Tortorella A. Environmental Risk Factors for Bipolar Disorders and High-Risk States in Adolescence: A Systematic Review. *Medicina (Mex)*. 11 dicembre 2020;56(12):689. doi:10.3390/medicina56120689
30. Misiak B. Air pollution and mental health: Moving the field forward. *Bipolar Disord*. agosto 2020;22(5):435–6. doi:10.1111/bdi.12922

31. Miettunen J, Ruotsalainen H, Vainio N, AlSaadi H, Jääskeläinen E, Rautio N. Specificity of environmental risk factors for schizophrenia, bipolar disorders, and depressive disorders – umbrella review. *Psychol Med*. 2025;55:e368. doi:10.1017/S0033291725102584
32. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. aprile 2016;387(10027):1561–72. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
33. Bipolar disorder: assessment and management. *Bipolar Disord*.
34. Curran G, Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert Rev Neurother*. settembre 2014;14(9):1079–98. doi:10.1586/14737175.2014.947965
35. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The Global Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorders: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. Forloni G, curatore. *PLOS ONE*. 6 febbraio 2015;10(2):e0116820. doi:10.1371/journal.pone.0116820
36. Vornik LA, Hirschfeld RMA. Bipolar disorder: quality of life and the impact of atypical antipsychotics. *Am J Manag Care*. ottobre 2005;11(9 Suppl):S275-280. PubMed PMID: 16232010.
37. Gao K, Kemp DE, Conroy C, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Comorbid anxiety and substance use disorders associated with a lower use of mood stabilisers in patients with rapid cycling bipolar disorder: a descriptive analysis of the cross-sectional data of 566 patients. *Int J Clin Pract*. febbraio 2010;64(3):336–44. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02284.x
38. Demissie M, Hanlon C, Birhane R, Ng L, Medhin G, Fekadu A. Psychological interventions for bipolar disorder in low- and middle-income countries: systematic review. *BJPsych Open*. settembre 2018;4(5):375–84. doi:10.1192/bjo.2018.46 PubMed PMID: 30202599; PubMed Central PMCID: PMC6127962.

39. Fischer BA, Carpenter WT. Will the Kraepelinian Dichotomy Survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology*. agosto 2009;34(9):2081–7.
doi:10.1038/npp.2009.32
40. Pearlson GD. Etiologic, Phenomenologic, and Endophenotypic Overlap of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 28 marzo 2015;11(1):251–81. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112915
41. Sorella S, Lapomarda G, Messina I, Frederickson JJ, Siugzdaite R, Job R, et al. Testing the expanded continuum hypothesis of schizophrenia and bipolar disorder. Neural and psychological evidence for shared and distinct mechanisms. *NeuroImage Clin*. 2019;23:101854.
doi:10.1016/j.nicl.2019.101854 PubMed PMID: 31121524; PubMed Central PMCID: PMC6529770.
42. Yamada Y, Matsumoto M, Iijima K, Sumiyoshi T. Specificity and Continuity of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relation to Biomarkers. *Curr Pharm Des*. 4 marzo 2020;26(2):191–200.
doi:10.2174/1381612825666191216153508
43. Morrisette DA, Stahl SM. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discov Today Ther Strateg*. giugno 2011;8(1–2):3–9.
doi:10.1016/j.ddstr.2011.10.005
44. Bigdeli TB, Fanous AH, Li Y, Rajeevan N, Sayward F, Genovese G, et al. Genome-Wide Association Studies of Schizophrenia and Bipolar Disorder in a Diverse Cohort of US Veterans. *Schizophr Bull*. 16 marzo 2021;47(2):517–29. doi:10.1093/schbul/sbaa133
45. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. marzo 2011;168(3):253–6. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10091340 PubMed PMID: 21285144; PubMed Central PMCID: PMC6760656.

46. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 17 gennaio 2009;373(9659):234–9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6 PubMed PMID: 19150704; PubMed Central PMCID: PMC3879718.
47. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not gone. *Br J Psychiatry*. febbraio 2010;196(2):92–5. doi:10.1192/bjp.bp.109.073429
48. Rybakowski JK. Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Brain Sci*. 27 febbraio 2023;13(3):414. doi:10.3390/brainsci13030414 PubMed PMID: 36979224; PubMed Central PMCID: PMC10046525.
49. Kramer DM. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am*. dicembre 1984;22(4):765–78. PubMed PMID: 6515017.
50. Hendrick RE, Mark Haacke E. Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast. *J Magn Reson Imaging*. gennaio 1993;3(1):137–48. doi:10.1002/jmri.1880030126
51. Moonen C. Basic Principles of fMRI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(S2):107s–107s. doi:10.1016/S0924-9338(97)80246-5
52. Smitha K, Akhil Raja K, Arun K, Rajesh P, Thomas B, Kapilamoorthy T, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*. agosto 2017;30(4):305–17. doi:10.1177/1971400917697342
53. Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest*. 1 luglio 2003;112(1):4–9. doi:10.1172/JCI200319010
54. Zhao C, Zhu J, Liu X, Pu C, Lai Y, Chen L, et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. aprile 2018;83:27–32. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.12.017

55. Argyelan M, Ikuta T, DeRosse P, Braga RJ, Burdick KE, John M, et al. Resting-State fMRI Connectivity Impairment in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* gennaio 2014;40(1):100–10.
doi:10.1093/schbul/sbt092
56. Wang S, Zhang Y, Lv L, Wu R, Fan X, Zhao J, et al. Abnormal regional homogeneity as a potential imaging biomarker for adolescent-onset schizophrenia: A resting-state fMRI study and support vector machine analysis. *Schizophr Res.* febbraio 2018;192:179–84.
doi:10.1016/j.schres.2017.05.038
57. Nenadic I, Maitra R, Langbein K, Dietzek M, Lorenz C, Smesny S, et al. Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: A VBM study. *Schizophr Res.* luglio 2015;165(2–3):212–9.
doi:10.1016/j.schres.2015.04.007
58. Gong J, Wang J, Chen P, Qi Z, Luo Z, Wang J, et al. Large-scale network abnormality in bipolar disorder: A multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord.* settembre 2021;292:9–20. doi:10.1016/j.jad.2021.05.052
59. Cattarinussi G, Bellani M, Maggioni E, Sambataro F, Brambilla P, Delvecchio G. Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies. *J Affect Disord.* agosto 2022;311:463–71.
doi:10.1016/j.jad.2022.05.055
60. Teng X, Guo C, Lei X, Yang F, Wu Z, Yu L, et al. Comparison of brain network between schizophrenia and bipolar disorder: A multimodal MRI analysis of comparative studies. *J Affect Disord.* aprile 2023;327:197–206.
doi:10.1016/j.jad.2023.01.116
61. First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J. Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Research Version. 1996.

62. Colombo L, Sartori G, Brivio C. Stima del quoziente intellettivo tramite l'applicazione del TIB (Test Breve di Intelligenza). *GIORNALE ITALIANO DI PSICOLOGIA*. 2002;3:613-638. Accessed July 25, 2025. <https://www.research.unipd.it/handle/11577/2461723>
63. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi: 10.1136/JNNP.23.1.56
64. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(11):429-435. doi:10.1192/BJP.133.5.429
65. Andersen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* . Published online 1989:49-58. Accessed July 14, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2695141/>
66. Andersen N. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Published online 1984.
67. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013;150(2):384-388. doi:10.1016/J.JAD.2013.04.028
68. Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, et al. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2013;22(1):46. doi:10.1002/MPR.1379
69. Purcell S, B N, K TB, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-575. doi:10.1086/519795
70. Lam M, S A, HJ W, et al. RICOPILI: Rapid Imputation for COnsortias PIpeLine. *Bioinformatics*. 2020;36(3):930-933. doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTZ633
71. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature Genetics* 2021 53:6. 2021;53(6):817-829. doi:10.1038/s41588-021-00857-4

72. Touloupoulou T, Zhang X, Cherny S, et al. Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. *Brain*. 2019;142(2):471-485. doi:10.1093/BRAIN/AWY279
73. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):504-514. doi:10.1016/S0006-3223(03)00168-9
74. Salehinejad MA, Nejati V, Derakhshan M. Neural correlates of trait resiliency: Evidence from electrical stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (dLPFC) and orbitofrontal cortex (OFC). *Pers Individ Dif*. 2017;106:209-216. doi:10.1016/J.PAID.2016.11.005
75. Coplan JD, Webler R, Gopinath S, Abdallah CG, Mathew SJ. Neurobiology of the dorsolateral prefrontal cortex in GAD: Aberrant neurometabolic correlation to hippocampus and relationship to anxiety sensitivity and IQ. *J Affect Disord*. 2018;229:1-13. doi:10.1016/J.JAD.2017.12.001
76. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell*. 2017;169(7):1177-1186. doi:10.1016/J.CELL.2017.05.038
77. Touloupoulou T, Zhang X, Cherny S, et al. Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. *Brain*. 2019;142(2):471-485. doi:10.1093/BRAIN/AWY279
78. Nejati V, Majdi R, Salehinejad MA, Nitsche MA. The role of dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex in the processing of emotional dimensions. *Scientific Reports* 2021 11:1. 2021;11(1):1-12. doi:10.1038/s41598-021-81454-7
79. Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science*. 2002;298(5596):1191-1194. doi:10.1126/SCIENCE.1076358

80. Comte M, Zendjidian XY, Coull JT, et al. Impaired cortico-limbic functional connectivity in schizophrenia patients during emotion processing. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2018;13(4):381-390. doi:10.1093/SCAN/NSX083

81. Vai B, Sferrazza Papa G, Poletti S, et al. Abnormal cortico-limbic connectivity during emotional processing correlates with symptom severity in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2015;30(5):590-597. doi:10.1016/J.EURPSY.2015.01.002

82. Nook EC, Dodell-Feder D, Germine LT, Hooley JM, DeLisi LE, Hooker CI. Weak dorsolateral prefrontal response to social criticism predicts worsened mood and symptoms following social conflict in people at familial risk for schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2018;18:40-50. doi:10.1016/J.NICL.2018.01.004

83. Son S, Miyata J, Mori Y, et al. Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;260:23-28. doi:10.1016/J.PSCYCHRESNS.2016.12.007

84. Guo W, Song Y, Liu F, et al. Dissociation of functional and anatomical brain abnormalities in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):927-932. doi:10.1016/J.CLINPH.2014.08.016

85. Zheng M, Da H, Pan X, et al. Dorsolateral prefrontal activation in depressed young adults with and without suicidal ideation during an emotional autobiographical memory task: A fNIRS study. *J Affect Disord*. 2023;326:216-224. doi:10.1016/J.JAD.2023.01.115

86. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):369-376. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2007.05.033

87. Benschop L, Vanhollebeke G, Li J, Leahy RM, Vanderhasselt MA, Baeken C. Reduced subgenual cingulate–dorsolateral prefrontal connectivity as an

- electrophysiological marker for depression. *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022;12(1):1-11. doi:10.1038/s41598-022-20274-9
88. Gallucci J, Secara MT, Chen O, et al. A systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies on the neurobiology of depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia* 2024 10:1. 2024;10(1):59-. doi:10.1038/s41537-024-00478-w
89. Seghier ML. The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*. 2013;19(1):43-61. doi:10.1177/1073858412440596
90. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. Neural network of cognitive emotion regulation — An ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*. 2013;87:345. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.11.001
91. Lewandowski KE, Pinkham AE, Van Rhee TE. Social cognition across the schizophrenia–bipolar disorder spectrum. *Nature Reviews Psychology* 2024 3:2. 2024;3(2):91-107. doi:10.1038/s44159-023-00269-7
92. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* (1979). 2018;359(6376):693-697. doi:10.1126/SCIENCE.AAD6469/SUPPL_FILE/AAD6469_GANDAL_SM_DATA-TABLE-S5.XLSX
93. Dini H, Bruni LE, Ramsøy TZ, Calhoun VD, Sendi MSE. The overlap across psychotic disorders: A functional network connectivity analysis. *Int J Psychophysiol*. 2024;201:112354. doi:10.1016/J.IJPSYCHO.2024.112354
94. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247-251. doi:10.1016/0920-9964(90)90005-R

