



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Tesi di laurea

**La regolazione emotiva in pazienti con schizofrenia:
una revisione degli studi fMRI**

*Emotional regulation in patients with schizophrenia:
a review of fMRI studies*

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Martina Rampazzo

Matricola: 2011412

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: LA SCHIZOFRENIA	5
1.1 Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici del disturbo	5
1.2 L'elaborazione delle emozioni nei pazienti con schizofrenia: evidenze in letteratura dei correlati neurali	6
CAPITOLO 2: METODO	9
2.1 La ricerca sistematica della bibliografia	9
2.2 Analisi dei dati tramite il software GingerALE	10
CAPITOLO 3: RISULTATI	12
3.1 Descrizione del campione e dei compiti utilizzati	12
3.2 Risultati della meta-analisi	22
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	24
4.1 Il ruolo dell'amigdala nell'elaborazione emozionale	24
4.2 Il ruolo del nucleo lenticolare e del talamo nell'elaborazione emozionale	25
CONCLUSIONE	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUZIONE

La schizofrenia è una forma di psicosi che compromette in modo significativo la vita delle persone che ne soffrono. A risentire fortemente di questa compromissione è la sfera affettiva e l'ambito di interesse della presente meta-analisi è proprio il mondo delle emozioni, analizzato dal punto di vista della schizofrenia.

La capacità di riconoscere e di regolare le proprie emozioni rappresenta un requisito fondamentale per garantire il funzionamento della persona all'interno dei contesti in cui vive. Soprattutto il riconoscimento delle espressioni facciali emotive è essenziale, in quanto, essendo un aspetto integrante della cognizione sociale (Green et al., 2008), influisce sull'andamento delle relazioni interpersonali (Surguladze et al., 2011).

Se non si fosse in grado di elaborare correttamente le emozioni altrui o di regolare in maniera efficace i propri stati emotivi, ecco che le interazioni sociali diminuirebbero, costringendo la persona a essere isolata e a condurre una vita precaria.

Questo è quello che succede nella schizofrenia. Di frequente, i pazienti affetti da questo disturbo riportano un'alterazione nella percezione delle emozioni facciali. Ciò vuol dire che si trovano in difficoltà nel momento in cui hanno di fronte diverse espressioni facciali emotive e devono cercare di discriminarle tra loro (Johnston et al. 2006).

In questa meta-analisi, si vogliono osservare i deficit emotivi dei pazienti con schizofrenia dal punto di vista neurale per verificare se esistono differenze significative nell'attivazione cerebrale rispetto alle persone che non hanno mai sofferto di disturbi mentali. In particolare, verrà prestata attenzione alle specifiche strutture neurali che mostreranno tali differenze, considerando gli studi che hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante l'esecuzione di compiti emotivi.

Lo studio delle emozioni, però, è un campo complesso. Esistono vari aspetti da considerare quando si parla di elaborazione emozionale, poiché gli stimoli che possono indurre un'emozione sono molteplici. Ad esempio, si può provare un'emozione di tristezza di fronte al volto di una persona che piange, ma la stessa emozione può essere suscitata anche da un'immagine di guerra o da un video che ritrae un momento di dolore. Dunque, per studiare l'elaborazione emozionale nella sua totalità bisogna considerare ognuno di questi stimoli emotivi.

Inoltre, è importante prendere in considerazione anche il meccanismo noto come regolazione emotiva. Nel momento in cui una persona prova una determinata emozione, subentrano una serie di meccanismi (consapevoli o inconsapevoli) che manipolano tale emozione e regolano lo stato emotivo della persona. Chiaramente, questo determina il modo in cui la persona sperimenterà tali emozioni, incidendo anche sul suo benessere e funzionamento interpersonale (Gross e John, 2003).

Quando si studia la sfera emotiva, quindi, è fondamentale prendere in esame tutti questi aspetti. Tuttavia, in letteratura l'ambito che ha riscosso un maggiore interesse e che è stato ampiamente studiato riguarda l'elaborazione dei volti emotivi, proprio per l'elevata salienza sociale che caratterizza questi stimoli. Di conseguenza, la maggior parte degli studi presi in esame in questa meta-analisi tratteranno il processo di *emotional face perception* (EFP).

All'inizio dell'elaborato verranno spiegate brevemente le caratteristiche cliniche del disturbo, passando in rassegna le evidenze che si sono riscontrate in letteratura rispetto ai correlati neurali dell'elaborazione emozionale nei pazienti con schizofrenia.

A seguire, saranno illustrati i vari passaggi che si sono compiuti, nella parte relativa al metodo, a partire dalla ricerca sistematica fino al processo di selezione e raccoglimento dei dati dagli articoli che soddisfano tutti i criteri prestabiliti. Nei capitoli conclusivi, infine, verranno analizzati e discussi i risultati ottenuti, esaminando così le aree cerebrali che hanno mostrato un'attivazione significativamente diversa da quella che si registra normalmente nei soggetti sani.

CAPITOLO 1: LA SCHIZOFRENIA

1.1 Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici del disturbo

La schizofrenia è caratterizzata da disfunzioni cognitive e marcate alterazioni comportamentali. L'altro aspetto importante che risulta disfunzionale in questo disturbo e che costituisce l'oggetto di interesse della seguente meta-analisi riguarda proprio la disregolazione emotiva. Infatti, i pazienti sono appiattiti dal punto di vista affettivo e l'espressività emozionale manca completamente. Ciò non significa che non provino alcun tipo di emozione, poiché non manca la capacità di sperimentare le emozioni, ma semplicemente non sono in grado di mostrarle secondo i canali classici dell'espressione facciale. Quelle appena citate, quindi, sono le tre macroaree che risultano compromesse nella schizofrenia (cognitiva, comportamentale ed emozionale).

Inizialmente, tale disturbo venne definito "dementia praecox" dallo psichiatra Emil Kraepelin (1856-1926). Si tratta di un termine significativo, in quanto coglie due aspetti fondamentali della malattia, ovvero il progressivo deterioramento intellettuale (demenza) e l'esordio dei sintomi in giovane età, cioè nella prima età adulta (precoce).

Successivamente, lo psichiatra Eugen Bleuler (1857-1939) coniò il termine "schizofrenia" (dal greco "schizein" = dividere; "phren" = mente). Il significato di questa parola rappresenta meglio il carattere centrale di questo disturbo, che essenzialmente è la "rottura dei fili associativi". La mente di un paziente affetto da schizofrenia è caratterizzata da un sistema totalmente lasso e caotico, ovvero psicotico.

I sintomi caratteristici della schizofrenia possono essere suddivisi in tre categorie generali. All'interno della prima categoria rientrano i sintomi positivi, rappresentati dai deliri, ossia gravi distorsioni del pensiero che non aderiscono al dato di realtà, e dalle allucinazioni, ovvero percezioni di tipo sensoriale in assenza di un reale stimolo. La seconda categoria riguarda i sintomi negativi; si tratta di sintomi che portano a una diminuzione generale dell'intenzionalità nel paziente e sono principalmente abulia, alogia, anedonia, asocialità e, per l'appunto, appiattimento affettivo. Per concludere, la terza categoria fa riferimento ai sintomi disorganizzati, i quali consistono in una disorganizzazione del comportamento e dell'eloquio e si traducono in pensieri privi di logica e in comportamenti bizzarri.

I pazienti, come detto precedentemente, possono presentare anche una serie di deficit cognitivi. Citando l'ultima versione del DSM-5, ossia il DSM-5-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*) pubblicato nel 2022, questi deficit possono essere “diminuzioni della memoria dichiarativa, della memoria di lavoro, della funzione linguistica e di altre funzioni esecutive, nonché una velocità di elaborazione più lenta”. Si riscontrano anche “anomalie nell'elaborazione sensoriale e nella capacità inibitoria, nonché riduzioni dell'attenzione”.

Un altro aspetto significativo di questo disturbo consiste nella mancanza di consapevolezza, il cosiddetto “insight”. Alcuni pazienti possono non essere consapevoli della malattia e dei sintomi ad essa relativi. Si tratta di una condizione definita anosognosia. Secondo il DSM-5-TR, la diagnosi di schizofrenia prevede il rispetto di una serie di criteri diagnostici, spiegati quanto segue:

- Criterio A: presenza di due o più sintomi caratteristici (tra i positivi, negativi e disorganizzati) per almeno un mese in maniera persistente. Almeno uno di questi sintomi deve riguardare i deliri, le allucinazioni o l'eloquio disorganizzato;
- Criterio B: a partire dall'esordio del disturbo si registra anche un declino a livello delle capacità lavorative, relazionali oppure nella capacità di prendersi cura di sé (se l'esordio del disturbo avviene nell'infanzia o nell'adolescenza, il livello atteso di funzionamento interpersonale, accademico o lavorativo non viene raggiunto).
- Criterio C: segni continuativi del disturbo che persistono per almeno sei mesi. Durante questo periodo deve esserci almeno un mese in cui i pazienti mostrano i sintomi che soddisfano il criterio A (fase florida dei sintomi) e, in aggiunta, possono presentarsi anche dei periodi prodromici (precedono la fase acuta) o residuali (seguono la fase acuta), in cui si manifestano i sintomi negativi o due o più dei sintomi indicati nel Criterio A in forma attenuata.

1.2 L'elaborazione delle emozioni nei pazienti con schizofrenia: evidenze in letteratura dei correlati neurali

L'elaborazione emozionale nella schizofrenia è stata studiata a lungo in letteratura e molte ricerche hanno evidenziato la sua disfunzionalità, sfruttando le tecniche di neuroimaging. Infatti, confrontando i pazienti schizofrenici con persone appartenenti alla popolazione sana è stata osservata un'attivazione anormale in una serie di strutture cerebrali.

Innanzitutto, un ruolo centrale nel campo dell'elaborazione delle emozioni è stato rilevato nell'amigdala (Phelps e Ledoux, 2005). Tuttavia, i risultati che riguardano l'attivazione di questa struttura nei pazienti con schizofrenia sono piuttosto discordanti. In alcuni casi i pazienti mostrano un'intensificata attivazione di questa regione rispetto ai controlli sani durante l'elaborazione emozionale, soprattutto per quanto riguarda l'elaborazione di volti emotivi (Kosaka et al., 2002). L'amigdala rappresenta, infatti, la regione maggiormente coinvolta in questo tipo di processo (EFP). Altri studi, però, hanno riportato un'ipoattivazione dell'amigdala nei pazienti sempre durante l'elaborazione di volti emotivi (Gur et al., 2002; Schneider et al., 1998).

Questa incongruenza si è verificata anche di fronte allo stesso stimolo emotivo; difatti, la visione di volti che esprimono paura ha comportato nei pazienti sia un'ipoattivazione (Fakra et al., 2008) che un'iperattivazione (Holt et al., 2006; Lindner et al., 2016) dell'amigdala.

Probabilmente, la causa delle incoerenze riscontrate nei vari risultati di neuroimaging potrebbe risiedere nel compito utilizzato. Questo perché un compito visivo richiede uno sforzo cognitivo piuttosto basso. Invece, un compito più complesso richiede un numero di risorse cognitive più alto e, dunque, una maggiore concentrazione da parte dei pazienti. Ciò potrebbe andare a interferire con la velocità di risposta del sistema limbico, compromettendo, quindi, l'elaborazione emotiva nei pazienti (Holt et al., 2006).

Un ulteriore motivo potrebbe essere spiegato anche dalle differenze individuali che caratterizzano il gruppo di pazienti (Lindner et al., 2016). Inoltre, riprendendo il discorso affrontato nella parte introduttiva, anche il tipo di stimoli utilizzati (es. volti o immagini) potrebbe giocare un ruolo fondamentale nell'eterogeneità dei risultati (Pankow et al., 2013). Infatti, utilizzando immagini a valenza emotiva che non raffigurano volti umani, è stata osservata una sostenuta attivazione dell'amigdala durante l'elaborazione di immagini emotivamente negative e una ridotta attivazione della stessa durante l'elaborazione di immagini positive in pazienti schizofrenici rispetto a soggetti sani di controllo (Pankow et al., 2013).

Ad ogni modo, nonostante l'elevata varietà dei risultati, l'amigdala risulta essere una struttura chiave nello studio delle emozioni.

In letteratura sono state evidenziate anche altre regioni che rivestono un ruolo importante nell'elaborazione emozionale e che presentano delle anomalie dal punto di vista dell'attivazione nei pazienti in esame.

La tendenza generale che è stata riscontrata in diversi studi è che i pazienti sembrano avere una diminuzione dell'attività neurale nelle zone coinvolte in questo tipo di elaborazione rispetto alla popolazione sana. Tra queste vi sono l'ippocampo, il giro fusiforme e il giro cingolato anteriore (Gur et al., 2002; Schneider et al., 1998). Anche in questo caso, però, i risultati non sono del tutto stabili, visto che alcuni studi hanno osservato un andamento differente, ossia un'iperattivazione dell'ippocampo e di altre regioni come quelle prefrontali (Dyck et al., 2014; Dzafic et al., 2018).

La corteccia prefrontale si è rivelata un'ulteriore struttura fondamentale, coinvolta prevalentemente nei compiti emotivi in cui è richiesto l'utilizzo delle risorse cognitive.

In particolare, il ruolo di questa regione è stato sottolineato dalle ricerche che si sono occupate di studiare nello specifico la regolazione emotiva, attraverso l'uso di paradigmi in cui ai partecipanti viene richiesto di regolare il proprio stato emotivo. Una delle strategie cognitive impiegate in misura maggiore nei compiti di *emotion regulation* (ER) consiste nella rivalutazione cognitiva (*cognitive reappraisal*), la quale permette di modificare il significato soggettivo che è stato attribuito all'evento emotigeno, grazie al controllo cognitivo.

Queste ricerche hanno constatato che i pazienti a livello cerebrale risultano ipoattivati nella corteccia prefrontale dorsolaterale e mediale, e in altre regioni come la corteccia cingolata anteriore e pure in questo caso l'amigdala (Phillips e Seidman, 2008).

In studi più recenti, un'altra struttura che ha riscosso una particolare attenzione, appartenente sempre alla corteccia prefrontale, riguarda la corteccia prefrontale ventrolaterale. Come le strutture citate sopra, anch'essa ha mostrato un'ipoattivazione nei pazienti rispetto ai controlli sani nei compiti in cui si deve rivalutare cognitivamente il proprio stato emotivo (Morris et al., 2012; van der Meer et al., 2014; Zhang et al., 2020). Alla luce di quanto riscontrato in letteratura, si può dedurre che non si è ancora arrivati a una comprensione totale dei correlati neurali che contraddistinguono il processamento delle emozioni nei pazienti con schizofrenia messi a confronto con i soggetti sani.

Per tale ragione, l'obiettivo della presente meta-analisi è sicuramente quello di fare chiarezza, analizzando insieme gli studi che utilizzano i diversi tipi di compiti emotivi.

CAPITOLO 2: METODO

2.1 La ricerca sistematica della bibliografia

Durante la fase iniziale, è stata condotta una ricerca sistematica di tutti gli studi in cui è stata utilizzata la risonanza magnetica funzionale per osservare l'attivazione cerebrale dei pazienti con schizofrenia messi a confronto con i controlli sani, durante lo svolgimento di un compito puramente emotivo.

I motori di ricerca di letteratura scientifica che sono stati consultati per la realizzazione della meta-analisi sono PubMed e PsycInfo. La ricerca sistematica si è svolta utilizzando una stringa di parole ben precisa che è stata copiata in entrambi i siti sopracitati. La stringa è la seguente: "(schizophrenia or schizophrenic disorder) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging or brain imaging or neuroimaging) AND emotion".

Terminata la fase di ricerca, la raccolta di tutti gli articoli risultanti ha prodotto un totale di 2.085 articoli. Essi sono stati passati in rassegna, unendo tra loro gli articoli duplicati e seguendo tre principali criteri di selezione da rispettare:

- Utilizzo di fMRI (*functional magnetic resonance imaging*);
- Confronto dell'attivazione cerebrale tra pazienti schizofrenici e controlli sani durante lo svolgimento del compito;
- Somministrazione di un compito emotivo uguale per entrambi i gruppi.

Questi criteri hanno permesso di stabilire quali articoli fossero idonei per la meta-analisi e quali invece fossero da escludere, in quanto non adatti.

Di seguito, sono riportati i vari passaggi compiuti per completare il processo di selezione degli articoli, indicando anche il numero di articoli rimanenti dopo ogni passaggio:

1. Raccolta del numero totale di articoli risultanti dalla ricerca sistematica su PsychInfo e PubMed: 2.085 articoli;
2. Unione di 390 articoli duplicati: 1.695 articoli risultanti;
3. Eliminazione di 1 articolo rimosso dalla pubblicazione: 1.694 articoli risultanti;
4. Selezione degli articoli da includere nella meta-analisi in base alla lettura del titolo e dell'abstract di ciascun articolo (in questa fase sono stati eliminati 1.602 articoli che non rispettavano i criteri di selezione): 92 articoli risultanti;

5. Lettura degli articoli selezionati per verificare il soddisfacimento di tutti i criteri di selezione previsti e per ricavare le coordinate di attivazione cerebrale di interesse (eliminazione di ulteriori 32 articoli non idonei): 60 articoli totali.

Sulla base dei criteri di inclusione precedentemente citati, sono stati esclusi dalla meta-analisi tutti gli studi che hanno utilizzato tecniche di neuroimmagine o altri tipi di strumentazione diversi dalla fMRI (es. PET, DTI, MRI, TMS...) e gli studi che hanno studiato un disturbo diverso dalla schizofrenia o in cui il gruppo di controllo non era presente oppure non era confrontato con i pazienti a livello dei risultati. Inoltre, sono stati eliminati anche gli studi che hanno osservato l'attivazione cerebrale allo stato di riposo o che hanno analizzato la connettività funzionale. Non sono state considerate nemmeno le ricerche che hanno eseguito un compito non puramente emotivo, ad esempio i casi in cui gli stimoli emotivi costituivano soltanto un elemento distrattore in un compito non emotivo. Sono state rimosse anche altre meta-analisi o revisioni sistematiche.

Un'ultima precisazione riguarda il fatto che sono stati selezionati soltanto articoli originali pubblicati su libri o riviste scientifiche; perciò, sono stati tolti dalle analisi tutti gli editoriali, le tesi di laurea e i sommari dei vari meeting o congressi scientifici.

Al termine dell'intero processo di selezione descritto sopra, sono risultati in totale 60 articoli idonei per la meta-analisi, i quali sono stati analizzati nella fase successiva.

2.2 Analisi dei dati

In seguito alla fase iniziale di ricerca e di selezione degli articoli di interesse, ha avuto inizio la fase successiva in cui sono stati raccolti e analizzati i dati.

Lo scopo della meta-analisi era quello di confrontare l'attivazione cerebrale dei pazienti e dei controlli durante l'elaborazione emozionale per verificare l'esistenza di zone neurali che presentassero un'attività significativamente diversa a livello statistico tra i due gruppi. Sulla base di questo obiettivo, da ognuno dei 60 studi considerati sono state ricavate le coordinate di attivazione cerebrale (x, y, z) delle strutture neurali in cui è stata individuata una differenza statisticamente significativa nell'attivazione tra i due gruppi.

I sistemi di coordinate tridimensionali del cervello umano a cui si è fatto riferimento, in modo da poter mappare le posizioni precise delle aree cerebrali maggiormente attivate, sono stati il sistema di coordinate MNI (Montreal Neurological Institute) e il sistema di coordinate Talairach.

Nello specifico, sono stati realizzati due file in formato .txt: in un file sono state inserite tutte le coordinate di attivazione cerebrale degli studi in cui i pazienti hanno avuto un'attivazione maggiore rispetto ai controlli (SCZ > HC); nell'altro file, invece, sono state aggiunte le coordinate di attivazione cerebrale degli studi in cui ad aver avuto un'attivazione maggiore sono stati i controlli rispetto ai pazienti (HC > SCZ).

Il passaggio successivo è stato quello di convertire tutte le coordinate Talairach in coordinate MNI in modo da poterle confrontare tutte insieme e, successivamente, i due file sopracitati con le relative coordinate sono stati trasferiti nel software GingerALE 3.0.2, tramite il quale sono state effettuate le analisi dei dati riportati. In particolare, è stata effettuata una correzione cluster wise con i seguenti parametri: *corrected p-value* = 0.05 e *Threshold Permutations* = 2000.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Descrizione del campione e dei compiti utilizzati

La somma dei campioni ricavati da ogni studio trattato in questa meta-analisi ha prodotto un campione complessivo formato da 1.162 pazienti con schizofrenia (gruppo sperimentale) e 1.171 controlli sani (gruppo di controllo), i quali non avevano alcun legame di parentela con i pazienti.

Nella Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche demografiche legate ai soggetti divisi tra pazienti (SCZ) e controlli sani (HC – *healthy controls*), ovvero il numero di persone per campione, la suddivisione tra maschi e femmine e la media dell'età di entrambi i campioni con la relativa deviazione standard. Nel complesso, è stato registrato un numero più elevato di soggetti maschi in entrambi i gruppi.

In merito ai pazienti con schizofrenia, la maggioranza di essi al momento dello studio assumeva regolarmente farmaci antipsicotici di prima o di seconda generazione. Una piccola parte del campione assumeva anche antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzatori dell'umore o litio. Soltanto rari casi non risultavano medicati.

Nella Tabella 1 è presente anche una breve descrizione del compito (*task*) adoperato in ogni studio. Si tratta prevalentemente di compiti EFP, in cui vengono mostrate le immagini di volti umani caratterizzati da un'espressione facciale emotiva confrontate con le immagini di volti umani che non esprimono alcuna emozione (condizione neutra). Nella maggior parte dei casi i partecipanti devono osservare gli stimoli e riconoscere l'emozione rappresentata (*emotion recognition task*). In altri casi, invece, è richiesto di discriminare il genere o l'età della persona raffigurata in foto (*gender/age discrimination task*) oppure di descrivere o di regolare il proprio stato emotivo, suscitato dalla visione di questi stimoli. Le principali emozioni che sono state trattate nei vari compiti sono la rabbia, la paura, la felicità e la tristezza.

In alcuni studi sono stati utilizzati anche altri tipi di stimoli emotivi diversi dalle immagini di volti umani, come immagini positive o negative, video, parole o frasi. Inoltre, sono state studiate in misura minore anche altre modalità sensoriali, oltre a quella visiva, vale a dire quella uditiva e quella olfattiva.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei soggetti e tipologia di compito somministrato

Studio	Pazienti (SCZ)			Controlli (HC)			Task
	N	M/F	Età	N	M/F	Età	
Jimenez et al., 2018	20	13/7	43.3 ± 9.9	16	11/5	44.69 ± 11.1	Visione di volti con espressioni facciali neutre, leggermente impaurite o impaurite
Kang et al., 2009	28	14/14	29.9 ± 2.9	28	14/14	29.5 ± 4.5	Ascolto di stimoli uditivi neutri, di una risata e di un pianto + <i>gender decision task</i>
Pinkham et al., 2011	35	17/18	36.46 ± 10.71	37	18/19	35.59 ± 9.93	Riconoscimento dell'emozione (rabbia, paura, neutra) espressa da un volto con sguardo dritto/distolto
Lee et al., 2014	15	8/7	31.7 ± 6.8	14	6/8	30.6 ± 5.5	<i>Emotion judgment task</i> : presentazione di coppie di immagini (positive, negative o neutre) + definizione dell'emozione suscitata
Dar et al., 2021	31	25/6	34.7 ± 10.7	17	12/5	26.9 ± 5.4	Lettura silenziosa di parole negative o neutre
Lindner et al., 2016	36	23/13	30.6 ± 8.0	42	27/13	29.5 ± 8.3	Visione di espressioni facciali emotive (paura, disgusto, felicità) o neutre mascherate o non mascherate

Lee et al., 2019	35	20/15	35.8 ± 10.5	19	8/11	33.9 ± 8.2	Visione di parole a valenza negativa (parolacce) e parole neutre
Pankow et al., 2013	35	22/13	30.9 ± 12.6	36	21/15	33.4 ± 10.6	Visione di stimoli positivi, negativi e neutri preceduti da un cue neutro o indicativo della valenza
Garcia-Leon et al., 2021	26	24/2	38.46 ± 9.45	30	24/6	38.13 ± 11.02	Visione di fotografie raffiguranti scene ecologiche neutre o emotive (paura, disgusto, felicità, tristezza)
Mothersill et al., 2014	25	20/5	42.88 ± 10.99	21	16/5	38.24 ± 8.62	<i>Face processing task</i> : visione di video con volti arrabbiati/neutri o video non-biologici
Takahashi et al., 2004	15	10/5	29.0 ± 6.9	15	9/6	29.1 ± 7.8	Descrizione del proprio stato emotivo di fronte a immagini piacevoli, spiacevoli o neutre
Gur et al., 2002	14	10/4	28.8 ± 8.9	14	10/4	27.4 ± 7.3	<i>Emotional valence discrimination task</i> (di espressioni facciali emotive/neutre) + <i>age discrimination task</i>
Suslow et al., 2013	30	17/13	30.9 ± 7.6	35	23/12	29.6 ± 8.4	Visione di volti felici, arrabbiati, neutri o senza espressione facciale

Soldevila-Matías et al., 2022	23	11/12	34.70 ± 8.22	31	15/16	31.23 ± 7.13	Ascolto di parole a contenuto emotivo con tono emotivo e parole neutre con tono neutro
Pauly et al., 2008	12	12/0	17.5 ± 0.70	12	12/0	17.5 ± 1.76	Induzione di emozioni negative tramite stimoli olfattivi spiacevoli durante un n-back task
Kosaka et al., 2002	12	6/6	26.0 ± 4.5	12	6/6	24.4 ± 2.4	<i>Emotional intensity judgment task</i> di volti con espressioni facciali positive o negative
Reske et al., 2009	18	10/8	31.94 ± 6.41	18	10/8	31.94 ± 6.03	<i>Emotion discrimination task</i> : discriminare l'emozione espressa da volti felici, tristi o neutri
Salgado-Pineda et al., 2010	14	9/5	37.3 ± 8.9	14	9/5	34.6 ± 6	<i>Emotional face matching task</i> : discriminare l'emozione espressa da volti arrabbiati o impauriti
Zhang et al., 2020	16	12/4	31.75 ± 8.7	15	10/5	33.60 ± 11.1	<i>Emotion regulation task</i> : osservare o rivalutare immagini negative (o neutre)
Holt et al., 2011	14	11/3	42.9 ± 11.9	18	14/4	43.7 ± 8.3	Valutazione delle descrizioni di situazioni sociali con valenza affettiva negativa, positiva o neutra

Williams et al., 2004	27	17/10	27.3 ± 9.6	22	14/8	27.2 ± 8.1	Visione di volti con espressioni facciali neutre o impaurite + <i>sex classification</i> <i>task</i>
Surguladze et al., 2011	16	10/6	43.7 ± 9.4	16	8/8	40.4 ± 12.8	Visione di volti con espressioni facciali neutre, impaurite o felici di intensità media o elevata
Lepage et al., 2011	26	15/11	31.8 ± 7.7	26	12/14	28.3 ± 5.6	Visione di volti con espressioni facciali tristi, felici o neutre + <i>gender decision</i> <i>task</i>
Benedetti et Al., 2011	20	14/6	33.2 ± 7.58	20	10/10	38.8 ± 10.86	<i>Face-matching task:</i> abbinare tra loro immagini di volti arrabbiati o impauriti e immagini neutre
Ji et al., 2015	26	16/10	37.3 ± 9.7	32	17/15	29.5 ± 7.1	Discriminazione di volti minacciosi (arrabbiati) e non minacciosi (felici o neutri)
Mier et al., 2014	11	7/4	32.45 ± 7.66	16	11/5	34.50 ± 6.47	Discriminazione dell'emozione espressa da un volto a cinque diverse intensità
Rasetti et al., 2009	34	25/9	36.7 ± 1.7	20	15/5	34.8 ± 1.8	<i>Face-matching task:</i> abbinare tra loro immagini di volti arrabbiati o impauriti e immagini neutre

Li et al., 2012	12	6/6	29.8 ± 9.24	12	6/6	29.25 ± 7.24	Discriminazione dell'emozione espressa da volti con espressioni facciali diverse (felici, impaurite o neutre)
Michalopoulou et al., 2008	11	9/2	35 ± 9	9	5/4	32 ± 6	Visione di volti con espressioni facciali tristi, impaurite o neutre + <i>gender discrimination task</i>
Williams et al., 2007	27	17/10	27.35 ± 9.75	13	n.s.*	25.1 ± 8.1	Visione di volti con espressioni facciali impaurite, arrabbiate, disgustate o neutre + <i>sex classification task</i>
Singh et al., 2015	14	11/3	31.50 ± 9.40	14	10/4	27.21 ± 4.78	Visione di immagini negative che inducono tristezza
Razafimandimby et al., 2016	21	16/5	33.9 ± 7.4	25	19/6	33.1 ± 7.3	Categorizzazione di frasi in base al loro contenuto emotivo (rabbia, felicità o tristezza)
Das et al., 2007	14	14/0	20.4 ± 3.3	14	14/0	23.1 ± 5.9	Visione di volti con espressioni facciali neutre o impaurite in due condizioni: consapevole e inconsapevole
Habel et al., 2004	13	13/0	32.8 ± 8.5	26	26/0	33.4 ± 8.1	Induzione di umore triste o felice tramite visione di volti tristi o felici

Dyck et al., 2014	16	10/6	35.94 ± 8.98	16	10/6	34.25 ± 8.51	<i>Visual mood induction</i> : visione di volti felici, tristi o neutri + <i>audiovisual mood induction</i> : ascolto di musica felice, triste o neutra
Szabó et al., 2017	19	11/8	37.4 ± 8.4	18	12/6	37.6 ± 10.9	Visione di volti con espressioni facciali felici, impaurite o miste tra felicità e paura (30%-70%)
Hempel et al., 2003	9	4/5	26	10	6/4	28	<i>Emotion-matching task</i> : accoppiamento di espressioni facciali emotive + <i>facial affect labeling task</i> : nominare l'emozione mostrata
Rauch et al., 2010	12	3/9	27.7 ± 7.5	12	5/7	26.9 ± 6.1	Visione di volti con espressioni facciali felici, tristi, neutre o con occhi, naso e bocca cancellati
Holt et al., 2006	15	15/0	47.7 ± 7.1	16	16/0	48.2 ± 9.6	Visione di volti con espressioni facciali felici, impaurite o neutre
Lakis e Mendrek, 2013	37	19/18	32.46 ± 7.66	37	19/18	31.81 ± 6.91	Visione di immagini positive, negative o neutre
Lo Bianco et al., 2013	25	17/8	31.5 ± 7.5	24	14/10	31.8 ± 3.3	<i>Task1</i> : identificare il genere; <i>Task2</i> : scegliere approccio/evitamento di volti impauriti, felici, arrabbiati o neutri

Lee et al., 2014	15	9/6	36.7 ± 8.1	16	10/6	36.8 ± 6.3	<i>Facial expression task</i> : riprodurre l'emozione (felicità, tristezza o neutra) espressa da un volto o una parola
Morris et al., 2012	12	8/4	44 ± 3	15	6/9	35 ± 2	Sovraregolazione o sottoregolazione del proprio stato emotivo durante la visione di immagini emotive negative
Gur et al., 2011	16	12/4	30.1 ± 6.5	17	12/5	25.0 ± 3.9	Identificazione dell'emozione espressa da volti (felicità, tristezza, rabbia, paura)
Taylor et al., 2007	11	9/2	37.8 ± 10.9	15	10/5	39.4 ± 10.1	Valutazione di immagini positive, avverse o neutre
Lee et al., 2010	15	7/8	26.0 ± 4.3	18	9/9	25.8 ± 2.2	<i>Emotional empathy task</i> : visione di un fumetto con interazione emotiva tra due persone
Fakra et al., 2008	14	9/5	37.29 ± 8.87	14	9/5	34.64 ± 5.96	Visione di volti arrabbiati o felici in due condizioni (<i>matching & labeling</i>)
Dzafic et al., 2018	16	9/7	45.94 ± 9.30	16	9/7	45.19 ± 7.93	Video di una persona che esprime 3 emozioni (felicità, rabbia o neutra) congruenti o incongruenti con le aspettative

Habel et al., 2010	17	n.s.	34.4 ± 8.8	17	n.s	34.2 ± 7.7	Visione di volti con espressioni facciali felici, arrabbiate, tristi, impaurite o neutre + identificazione dell'emozione target
van der Meer et al., 2014	20	16/4	35.2 ± 10.8	19	14/5	35.5 ± 11.7	Regolazione delle emozioni negative indotte da immagini avversive attraverso rivalutazione o soppressione
Derntl et al., 2012	15	5/10	34.2 ± 9.1	15	5/10	30.4 ± 8.9	<i>Emotion recognition task</i> : riconoscere l'emozione espressa da volti emotivi + <i>affective responsiveness task</i> : leggere frasi di situazioni che inducono emozioni
Mitchell et al., 2004	12	12/0	45.7 ± 2.7	13	13/0	32.2 ± 3.6	Ascolto passivo o attento di frasi a contenuto emotivo pronunciate con un tono emotivo
Catalucci et al., 2011	12	7/5	26.93 ± 8.7	12	n.s.	27.92 ± 8.9	Visione di immagini fortemente piacevoli o fortemente disgustose
Mier et al., 2010	16	11/5	34.25 ± 6.95	16	11/5	37.0 ± 8.18	<i>Emotion recognition task</i> : riconoscere se l'emozione rappresentata da un volto coincide con quella descritta da una frase che accompagna il volto

Seiferth et al., 2009	12	12/0	17.8 ± 1.4	12	12/0	17.9 ± 1.5	Visione di volti con espressioni facciali emotive (felici, tristi, arrabbiate, impaurite o neutre) + discriminazione dell'emozione espressa
Leitman et al., 2011	23	15/8	34.1 ± 10.7	28	22/6	33.6 ± 9.2	<i>Vocal affect identification task</i> : ascolto di stimoli audio emotivi e identificazione dell'emozione espressa (felicità, paura, rabbia o neutra)
Hall et al., 2008	19	12/7	37.7 ± 8.4	24	16/8	35.1 ± 9.7	Visione di volti con espressioni facciali impaurite o neutre + <i>gender decision task</i>
Spilka e Goghari, 2017	28	15/13	41.07 ± 11.15	27	13/14	40.70 ± 11.10	Identificazione dell'emozione espressa (felicità, paura, rabbia o tristezza) da volti con espressioni facciali emotive
Reske et al., 2007	10	6/4	37.4 ± 6.06	10	6/4	35.30 ± 8.71	Induzione di umore triste o felice attraverso la visione di espressioni facciali tristi o felici
Ciaramidaro et al., 2018	20	14/6	24.7 ± 5.03	25	21/4	19.68 ± 3.45	<i>Implicit facial affect recognition task</i> : riconoscere il genere di volti arrabbiati o impauriti

*n.s. = non specificato

3.2 Risultati della meta-analisi

L'analisi dei dati è stata condotta prendendo in esame due confronti differenti: nel primo caso è stato analizzato il confronto SCZ > HC, verificando se si fossero riscontrate aree cerebrali con un'attivazione significativamente maggiore nei pazienti con schizofrenia rispetto ai soggetti di controllo; nel secondo caso è stato studiato il confronto HC > SCZ seguendo la stessa logica. Ciò significa che sono state condotte due analisi differenti.

La prima analisi (SCZ > HC) si è basata su un totale di 37 studi, nei quali sono stati evidenziati 213 foci in un campione complessivo di 1.409 soggetti. Dalla presente analisi è risultato un solo cluster di attivazione lateralizzato al 100% nell'emisfero destro. Come mostrato nella Tabella 2, questo cluster include principalmente due regioni, ovvero l'amigdala e il globo pallido mediale. L'amigdala è la regione che ha riscontrato un'attività maggiore, poiché l'80% delle cellule coinvolte in questo tipo di attivazione appartiene ad essa. Invece, le cellule del globo pallido mediale che si sono attivate rappresentano soltanto il 13%. Infine, il 5% delle cellule attive fa riferimento all'area di Brodmann 34; quindi, anche questa zona ha mostrato un'attivazione significativa, seppur in misura decisamente minore.

La seconda analisi (HC > SCZ) si è svolta sulla base di 46 studi complessivi, all'interno dei quali sono stati registrati 386 foci in un totale di 1.696 soggetti. Osservando i risultati di questa analisi sono stati individuati tre cluster di attivazione, descritti nella Tabella 3. Il primo dei tre cluster riguarda il globo pallido mediale e il putamen, che insieme formano il nucleo lenticolare. In particolare, le cellule che hanno partecipato all'attivazione di questo cluster sono suddivise tra le varie regioni nel seguente modo: 35.7% globo pallido laterale, 34.3% globo pallido mediale, 19.6% putamen, 1.4% nucleo subtalamico, 1.4% nucleo ventrale laterale. La lateralizzazione è del 100% per l'emisfero destro e, come si può vedere nella Tabella 2, il nucleo lenticolare è la struttura che si è attivata più intensamente. L'attivazione della stessa regione è stata riscontrata anche nel secondo cluster; in questo caso, però, con una lateralizzazione del 100% per l'emisfero sinistro. Nello specifico, il 37.3% delle cellule attivate in questo secondo cluster appartengono al globo pallido laterale, il 21.6% al putamen e il 19.6% al globo pallido mediale; le altre cellule attivate, invece, appartengono alle regioni elencate di seguito: 14.7% amigdala, 5.9% area di Brodmann 34.

I primi due cluster dimostrano, dunque, che il globo pallido si è attivato bilateralmente.

Infine, il terzo e ultimo cluster rilevato nel confronto HC > SCZ riguarda unicamente il talamo e coinvolge soprattutto il nucleo dorso-mediale. Il 62.3% delle cellule attivate sono di questa regione; mentre, il 9.1% appartengono al nucleo anteriore. In questo caso l'attivazione è stata bilaterale e, nello specifico, si sono riscontrate una lateralizzazione del 59.7% per l'emisfero destro e una del 40.3% per l'emisfero sinistro.

Nella Tabella 2 e nella Tabella 3, oltre ai dati appena esposti, sono presenti anche il volume che ha caratterizzato ogni cluster di attivazione, il centro ponderato delle coordinate di attivazione di ciascuna regione con le relative coordinate del picco di attivazione e il valore ALE.

Tabella 2. Cluster di attivazione nel confronto SCZ > HC

Cluster	Regione	Emisfero	Volume (mm ³)	Weighted Center			ALE Value	x	y	z
				(x	y	z)				
1	Amigdala	Dx	1776	27.4	-2.8	-21.3	0.02133626	30	-2	-26
	Amigdala	Dx					0.018354082	28	-2	-18
	Globo pallido mediale	Dx					0.015234292	20	-6	-10

Tabella 3. Cluster di attivazione nel confronto HC > SCZ

Cluster	Regione	Emisfero	Volume (mm ³)	Weighted Center			ALE Value	x	y	z
				(x	y	z)				
1	Globo pallido mediale	Dx	1984	20.3	-5.5	-8	0.03399406	20	-6	-8
	Putamen						Dx	0.014930527	26	10
2	Globo pallido laterale	Sx	1784	-21.5	-2.9	-12.5	0.03692721	-22	-2	-12
3	Nucleo dorsale mediale	Dx	1272	2.5	-11.2	8.1	0.02606381	4	-10	8

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1 Il ruolo dell'amigdala nell'elaborazione emozionale

I pazienti con schizofrenia hanno avuto un'attivazione significativamente maggiore rispetto ai controlli sani in un unico cluster e la regione che ha contribuito prevalentemente all'attivazione di questo cluster è stata l'amigdala. Nella parte introduttiva del presente elaborato era stata evidenziata l'ambiguità che caratterizza i vari risultati raccolti negli anni relativi a questa regione. Tale ambiguità, purtroppo, non è stata completamente risolta dalla meta-analisi condotta, in quanto nei risultati riportati nel capitolo soprastante, è possibile vedere come l'amigdala faccia parte anche del cluster di attivazione che è stato registrato nel confronto in cui i controlli sani hanno avuto un'attività maggiore dei pazienti schizofrenici. Questo significa che l'amigdala ha mostrato un'attivazione sostenuta in entrambi i gruppi; nonostante ciò, considerando la percentuale di cellule attivate (80% nei pazienti; 14.7% nei controlli), l'attivazione che ha avuto un'intensità più elevata riguarda, nello specifico, il gruppo dei pazienti. Avendo già analizzato le evidenze presenti in letteratura riguardo all'attivazione dell'amigdala in entrambi i gruppi nel capitolo introduttivo, la discussione verterà principalmente sulla comprensione di quali siano effettivamente le spiegazioni alla base di queste differenze.

È sorta l'ipotesi che l'aumento dell'attivazione dell'amigdala nei pazienti con schizofrenia possa essere legato alla componente dei sintomi positivi che spesso li caratterizzano (Aleman e Kahn, 2005). Nello studio di Escartí et al. (2010) i pazienti con schizofrenia sono stati suddivisi in due gruppi in base alla presenza o meno delle allucinazioni e sono stati confrontati con i controlli sani durante un compito di elaborazione emotiva. In effetti, i risultati hanno rilevato un'iperattivazione dell'amigdala nei pazienti con allucinazioni rispetto ai controlli e ai pazienti senza allucinazioni. Ciò sta a indicare che la presenza di sintomi positivi, come le allucinazioni appena citate, è correlata con l'iperattivazione di questa struttura. Un ulteriore aspetto che si è differenziato tra i due gruppi, oltre alla percentuale di cellule attivate, fa riferimento alla lateralizzazione, perché nei pazienti ad attivarsi maggiormente è stata l'amigdala destra; nei controlli, al contrario, l'amigdala sinistra. Riprendendo uno studio menzionato nell'introduzione, effettivamente il gruppo

schizofrenico ha mostrato un'attivazione maggiore nell'amigdala destra rispetto al gruppo di controllo (Kosaka et al., 2002). Gli autori di questo studio suggeriscono che ciò che ha contraddistinto la loro ricerca è il fatto che abbiano utilizzato un compito esplicito, in cui richiedevano ai soggetti di dare un giudizio e un'interpretazione personale di alcuni volti emotivi. Invece, in altri compiti, in cui i controlli risultavano più attivati a livello dell'amigdala rispetto ai pazienti, venivano utilizzati compiti impliciti, come ad esempio chiedere ai soggetti di discriminare il genere dei volti raffiguranti espressioni paurose (Phillips et al., 1999).

Infine, anche nello studio di Salgado-Pineda et al. (2010) è stata fornita un'ulteriore spiegazione riguardo alle differenze nell'attivazione dell'amigdala, constatando che potrebbero essere associate alla durata dell'esposizione agli stimoli emotivi. Nei loro risultati, infatti, i pazienti con schizofrenia hanno mostrato un'attivazione dell'amigdala simile a quella dei controlli durante la fase iniziale dell'elaborazione emozionale, ma la loro attivazione è diminuita progressivamente durante la fase sostenuta. Secondo gli autori, questo potrebbe indicare che i pazienti con schizofrenia inizialmente presentano una risposta emotiva automatica, ma poi per completare il compito hanno bisogno di passare a una strategia cognitiva compensativa e, di conseguenza, l'attivazione del sistema limbico diminuisce in maniera significativa.

4.2 Il ruolo del nucleo lenticolare e del talamo nell'elaborazione emozionale

Il nucleo lenticolare è un'altra regione che, dai risultati emersi, riscuote particolare attenzione. Si tratta di un complesso che fa parte dei gangli della base ed è, quindi, situato nella parte interna del cervello. Questo nucleo è formato da due strutture diverse tra loro, che sono il globo pallido e il putamen.

I risultati hanno rilevato un grande coinvolgimento di questa regione nei soggetti sani, quando messi a confronto con i pazienti in un compito emotivo, soprattutto per quanto riguarda l'attivazione del globo pallido. Sia quest'ultimo che il putamen, in effetti, sono stati registrati in due cluster di attivazione, dimostrando il loro ruolo fondamentale.

Per comprendere meglio il ruolo di queste due regioni, è necessario prendere in considerazione l'intero complesso dei gangli della base. Negli ultimi anni si è scoperto che questo gruppo di nuclei subcorticali, oltre ad avere una grossa implicazione nel movimento, hanno implicazioni anche nella sfera affettiva (Péron et al., 2017), ad

esempio nella regolazione degli stati emozionali. Queste strutture, infatti, contengono i neuroni dopaminergici ed è stato constatato che la dopamina influenza il riconoscimento delle emozioni (Salgado-Pineda et al., 2005). Per di più, il coinvolgimento dei gangli della base nella sfera affettiva è spiegato anche da un circuito neurale di cui fanno parte. Si tratta del circuito cortico-gangli della base-talamo-corteccia, il quale inizia con la corteccia cerebrale, che invia informazioni ai gangli della base, i quali poi proiettano di nuovo informazioni alla corteccia attraverso il talamo (Cropley et al. 2006). Una delle funzioni in cui è implicato tale circuito riguarda proprio l'elaborazione emotiva (Alexander et al., 1986).

Il motivo per cui nei pazienti con schizofrenia i gangli della base mostrano un'attivazione anomala rispetto ai soggetti sani può essere dovuto al fatto che i pazienti affetti da questo disturbo presentano alterazioni strutturali e funzionali in questi nuclei, come dimostrato da diversi studi (Mamah et al. 2007).

In aggiunta, ciò che è stato riscontrato nella presente meta-analisi è in accordo con i risultati di una meta-analisi precedente (Li et al., 2009), la quale si è occupata di studiare nello specifico il *facial emotion processing*, ossia l'elaborazione delle espressioni facciali emotiva. Questa analisi ha riscontrato un'ipoattivazione del nucleo lenticolare nei pazienti con schizofrenia, evidenziando, perciò, un'attivazione significativamente maggiore nei controlli sani.

Per concludere, le ultime considerazioni riguardano il terzo cluster di attivazione, in cui i soggetti appartenenti alla popolazione sana hanno riscontrato un'attivazione maggiore rispetto ai pazienti con schizofrenia. Questo cluster include due nuclei del talamo, ovvero il nucleo dorso-mediale in misura maggiore e il nucleo anteriore in misura minore. Tali risultati confermano le evidenze presenti in letteratura circa le disfunzioni di questa regione nei processi di elaborazione emotiva, come illustrato dallo studio di Gur et al. (2007), in cui i controlli hanno avuto un'attivazione maggiore dei pazienti a livello del talamo in un compito di *face emotion identification task*.

Il talamo è noto come il principale centro di smistamento e processamento delle informazioni dirette alla corteccia e delle informazioni di ritorno da essa. Perciò, rappresentando un punto di passaggio di molteplici circuiti cerebrali, questa regione del cervello risulta fondamentale nell'elaborazione delle emozioni (Pergola et al. 2015).

Ciò è dimostrato anche dalla funzione emotiva svolta dal circuito cortico-gangli della base-talamo-corteccia, menzionato precedentemente (Alexander et al., 1986).

Disfunzioni a livello del talamo possono impedire una corretta modulazione degli input sensoriali, comprese le informazioni di natura emotiva, dando luogo a sintomi tipici della schizofrenia, come i deficit percettivi che caratterizzano la sintomatologia allucinatoria e l'incapacità di riconoscere tra loro le diverse emozioni.

Esistono varie prove a dimostrazione del fatto che il talamo è caratterizzato da una serie di deficit nei pazienti che soffrono di schizofrenia (Pergola et al., 2015). Tuttavia, trattandosi di una struttura complessa, formata da numerosi nuclei, e presentando una connettività diffusa con la corteccia, non si è ancora riusciti a comprendere se i deficit che coinvolgono questa regione nei pazienti con schizofrenia siano limitati a specifici circuiti talamo-corticali o se, invece, siano diffusi in tutta la rete del talamo.

CONCLUSIONE

La presente meta-analisi è stata realizzata con lo scopo di mettere in luce quali fossero le zone cerebrali caratterizzate da un'attività significativamente diversa nel confronto tra pazienti con schizofrenia e controlli sani durante lo svolgimento di un compito che coinvolgesse l'elaborazione emozionale.

Lo studio dei risultati ottenuti ha permesso di evidenziare che entrambi i gruppi hanno dimostrato un'attivazione significativamente maggiore rispetto all'altro gruppo in determinate aree. In particolare, è emerso un solo cluster significativo nell'analisi che ha messo a confronto i pazienti con i soggetti sani durante il processamento delle emozioni. La regione maggiormente implicata nel seguente cluster è stata l'amigdala; un ruolo minore è stato riscontrato anche nel globo pallido mediale. L'analisi dei controlli sani messi a paragone con i pazienti, invece, ha riscontrato tre cluster di attivazione significativi, nei quali il contributo maggiore è stato dato dal nucleo lenticolare e dal nucleo dorso-mediale del talamo. Dagli esiti ottenuti si può evincere che nel complesso durante l'esecuzione di compiti emotivi i pazienti risultano generalmente ipoattivati a livello cerebrale rispetto ai controlli sani che, al contrario, mostrano un'attività più sostenuta.

Ad ogni modo, i risultati non sono ancora del tutto chiari, dato che le regioni maggiormente attivate nei pazienti, vale a dire l'amigdala e il globo pallido mediale, in realtà sono risultate fortemente attive anche durante l'elaborazione emotiva nei controlli sani. Una possibile spiegazione di tale discordanza potrebbe risiedere nel paradigma utilizzato. Infatti, il limite principale che caratterizza la presente meta-analisi riguarda proprio questo, ovvero il fatto che i compiti somministrati non fossero equamente distribuiti per tipo di compito emotivo, ma vi fosse una preponderanza per i compiti in cui veniva richiesto di osservare dei volti umani con espressioni facciali emotive.

Per tale ragione, sarebbe necessario ampliare lo studio delle emozioni nella schizofrenia, prendendo in considerazione tutti i tipi di compito che coinvolgono i vari meccanismi associati alla sfera affettiva e non soltanto il riconoscimento delle emozioni facciali. In tal modo, lo studio di questo ambito risulterebbe più equilibrato e soltanto così verrebbero messi in evidenza i correlati neurali che distinguono effettivamente i pazienti con schizofrenia dalla popolazione normale a livello emotivo.

BIBLIOGRAFIA

- Aleman, A., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (2005). Object versus spatial visual mental imagery in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 30(1), 53–56. <https://psycnet.apa.org/record/2005-02138-009>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, 9, 357–381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3085570/>
- American Psychiatric Association (2022). *DSM-5-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington D.C.
- Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B., & Nathan, P. J. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biological Psychiatry*, 59(10), 898–907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.004>
- Dyck, M., Loughhead, J., Gur, R. C., Schneider, F., & Mathiak, K. (2014). Hyperactivation balances sensory processing deficits during mood induction in schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(2), 167–175. <https://doi.org/10.1093/scan/nss120>
- Dzafic, I., Burianová, H., Martin, A. K., & Mowry, B. (2018). Neural correlates of dynamic emotion perception in schizophrenia and the influence of prior expectations. *Schizophrenia Research*, 202, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.015>
- Escartí, M. J., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Robles, M., Carbonell, J., Lull, J. J., García-Martí, G., Manjón, J. V., Aguilar, E. J., Aleman, A., & Sanjuán, J. (2010). Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.028>
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A. R., & Blin, O. (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100(1–3), 191–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.040>

- Green, M. F., Penn, D.L., Bentall R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, a. M., Park, S., Silverstein, S. M., Heinssen, R. (2008) Social cognition in schizophrenia: an NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr Bull*, 34, 1211–1220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184635/>
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol.*, 85(2), 348–632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12916575/>
- Gur, R. E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, J. D., & Gur, R. C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(12), 1992–1999. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.1992>
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., Stone, W. S. (2007) The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr. Bull.*, 33, 49–68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101692/>
- Holt, D. J., Kunkel, L., Weiss, A. P., Goff, D. C., Wright, C. I., Shin, L. M., Rauch, S. L., Hootnick, J., & Heckers, S. (2006). Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(2–3), 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.021>
- Johnston, P. J., Devir, H., & Karayanidis, F. (2006). Facial emotion processing in schizophrenia: No evidence for a deficit specific to negative emotions in a differential deficit design. *Psychiatry Research*, 143(1), 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.006>
- Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., Iidaka, T., Yamada, H., Okada, T., Takahashi, T., Sadato, N., Itoh, H., Yonekura, Y., & Wada, Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Schizophrenia Research*, 57(1), 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00324-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00324-3)
- Li, H., Chan, R. C., McAlonan, G. M., Gong, Q. Y. (2010) Facial emotion processing in

- schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull.* 36(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336391/>
- Lindner, C., Dannlowski, U., Bauer, J., Ohrmann, P., Lencer, R., Zwitserlood, P., Kugel, H., & Suslow, T. (2016). Affective Flattening in Patients with Schizophrenia: Differential Association with Amygdala Response to Threat-Related Facial Expression under Automatic and Controlled Processing Conditions. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 102–111. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.102>
- Mamah, D., Wang, L., Barch, D., de Erausquin, G. A., Gado, M., Csernansky, J. G., Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):59-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17071057/>
- Morris, R. W., Sparks, A., Mitchell, P. B., Weickert, C. S., & Green, M. J. (2012). Lack of cortico-limbic coupling in bipolar disorder and schizophrenia during emotion regulation. *Translational Psychiatry*, 2(3), e90. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.16>
- Pankow, A., Friedel, E., Sterzer, P., Seiferth, N., Walter, H., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2013). Altered amygdala activation in schizophrenia patients during emotion processing. *Schizophrenia Research*, 150(1), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.015>
- Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., Bertolino, A., Blasi, G. (2015) The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci Biobehav Rev.*, 54, 57–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616183/>
- Péron, J. A., Renaud, O., Haegelen, C., Tamarit, L., Milesi, S. V., Houvenaghel, J., Dondaine, T., Vérin, M., Sauleau, P., Grandjean, D. M. (2017). Vocal emotion decoding in the subthalamic nucleus: an intracranial ERP study in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 168, 1–11.
- Phelps, E., & LeDoux, J. (2005). Neural systems underlying emotion behavior: From animal models to human function. *Neuron*, 48, 175–187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16242399/>
- Phillips, L. K., & Seidman, L. J. (2008) Emotion processing in persons at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34, 888–903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644853/>
- Phillips, M. L., Williams, L., Senior, C., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Andrew, C.,

- Williams, S. C., & David, A. S. (1999). A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Research*, 92(1), 11–31. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(99\)00031-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(99)00031-1)
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., Nieoullon, A. (2005) Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol*, 28(5), 228–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16239763/>
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., Hariri, A. R., & Blin, O. (2010). Differential patterns of initial and sustained responses in amygdala and cortical regions to emotional stimuli in schizophrenia patients and healthy participants. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 35(1), 41–48. <https://doi.org/10.1503/jpn.090017>
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J. B., Posse, S., Grodd, W., & Müller-Gärtner, H. W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research*, 34(3), 133–142. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00085-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00085-1)
- Surguladze, S. A., Chu, E. M., Marshall, N., Evans, A., Anilkumar, A. P. P., Timehin, C., McDonald, C., Ecker, C., Phillips, M. L., & David, A. S. (2011). Emotion processing in schizophrenia: FMRI study of patients treated with risperidone long-acting injections or conventional depot medication. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(6), 722–733. <https://doi.org/10.1177/0269881110363316>
- van der Meer, L., Swart, M., van der Velde, J., Pijnenborg, G., Wiersma, D., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2014). Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. *PloS One*, 9(6), e99667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099667>
- Zhang, L., Ai, H., Opmeer, E. M., Marsman, J.-B. C., van der Meer, L., Ruhé, H. G., Aleman, A., & van Tol, M.-J. (2020). Distinct temporal brain dynamics in bipolar disorder and schizophrenia during emotion regulation. *Psychological Medicine*, 50(3), 413–421. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000217>