



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e riabilitazione
neuropsicologica**

Tesi di Laurea Magistrale

**Alterata lateralizzazione del network linguistico come
marker biologico in pazienti schizofrenici con
allucinazioni uditive: uno studio fMRI in condizione di
riposo**

*Altered language network lateralization as a biological marker of
schizophrenia patients with auditory hallucinations: a resting-state
fMRI study*

Relatrice
Prof.ssa Chiara Spironelli

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Spironelli'.

Correlatore esterno
Dott. Marco Marino

Laureanda: Gaia Palma

Matricola: 1231563

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

1. STORIA DELLA SCHIZOFRENIA.....	5
1.1 Introduzione.....	5
1.2 Quando nasce la schizofrenia?.....	5
1.3 Emil Kraepelin: ' <i>dementia praecox</i> '.....	7
1.4 Eugene Bleuler: ' <i>schizofrenia</i> '.....	10
1.5 Post Kraepelin e Bleuler.....	10
1.6 La nascita dei moderni manuali diagnostici.....	12
2. COSA È LA SCHIZOFRENIA.....	15
2.1 Spettro psicotico e classificazione in sintomi positivi e negativi.....	15
2.2 Criteri diagnostici secondo il Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali 5 (DSM 5).....	16
2.3 Criteri diagnostici secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10 e ICD-11).....	22
2.4 Prevalenza, Decorso, fattori di rischio e fattori prognostici.....	23
2.5 Rischio suicidario, conseguenze funzionali e comorbidità associati alla schizofrenia.....	26
3. ANOMALIE CEREBRALI NELLA SCHIZOFRENIA.....	29
3.1 Alterazioni anatomiche.....	29
3.2 Alterazioni nella connettività.....	33
3.3 Alterazioni nell'asimmetria cerebrale.....	34
3.4 Alterazioni nella densità e orientamento delle cellule piramidali nell'ippocampo.....	35
4. EZIOPATOGENESI DELLA SCHIZOFRENIA.....	37
4.1 Ipotesi del neurosviluppo.....	37
4.2 Aspetti genetici della teoria del neurosviluppo.....	41
4.3 Modello traumatogeno neuroevolutivo.....	44
4.4 Ipotesi della disconnettività.....	46
4.5 Neurotrasmettitori: ruolo di dopamina, glutammato e serotonina.....	47

5. IPOTESI DI CROW.....	53
5.1 Il paradosso della schizofrenia.....	53
5.2 Ipotesi di Crow.....	55
5.2.1 <i>Passaggio da una diagnosi categoriale ad una diagnosi dimensionale.....</i>	<i>55</i>
5.2.2 <i>Evento di speciazione.....</i>	<i>55</i>
5.2.3 <i>Locus nei cromosomi X-Y.....</i>	<i>58</i>
5.2.4 <i>Organizzazione del linguaggio e fallimento di lateralizzazione...60</i>	<i>60</i>
6. STUDIO fMRI IN CONDIZIONE DI RIPOSO.....	65
6.1 Obiettivi.....	65
6.2 Metodo.....	67
6.2.1 <i>Partecipanti.....</i>	<i>67</i>
6.2.2 <i>Acquisizione immagini.....</i>	<i>69</i>
6.2.3 <i>Pre-processamento dei dati RM.....</i>	<i>70</i>
6.2.4 <i>Processamento ed analisi del resting state.....</i>	<i>70</i>
6.2.5 <i>Differenze tra i gruppi.....</i>	<i>72</i>
6.3 Risultati.....	72
7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	79
7.1 Discussione.....	79
7.2 Studi futuri.....	87
7.3 Conclusioni.....	88
BIBLIOGRAFIA.....	91

CAPITOLO 1: STORIA DELLA SCHIZOFRENIA

1.1 Introduzione

La schizofrenia è una sindrome costituita da una costellazione di sintomi, le sue manifestazioni sono estremamente eterogenee ed è caratterizzata da una serie di disfunzioni cognitive, comportamentali ed emotive associate ad un deterioramento nel funzionamento nei principali ambiti di vita dell'individuo come quello lavorativo e sociale (APA, 2013). I sintomi tipici riscontrabili in questo disturbo sono quelli cosiddetti '**positivi**' come deliri, allucinazioni, pensiero e comportamento disorganizzati, che determinano un'alterata percezione della realtà, e i sintomi definiti '**negativi**' quali affettività appiattita, alogia, espressione emotiva ridotta, ritiro sociale, abulia, anedonia e deficit psicomotori (APA, 2013). Nessun sintomo della schizofrenia è tuttavia considerato patognomonico per la sua diagnosi. Questi pazienti manifestano comunemente anche difficoltà cognitive, in particolare deficit di memoria, attenzione, funzioni esecutive e *problem solving*.

La schizofrenia è, inoltre, il disturbo cardine all'interno dello spettro psicotico, il quale è composto da patologie che si distribuiscono lungo un *continuum* e che sono accomunate dalla presenza di sintomi psicotici quali perdita di contatto con la realtà, perdita della capacità di giudizio, disturbi del pensiero, della percezione (allucinazioni), compromissione delle relazioni e del funzionamento sociale. È una malattia caratterizzata da un'espressione fenotipica estremamente variabile ed un'eziologia complessa ed ancora poco conosciuta.

1.2 Quando nasce la schizofrenia?

Anche se nella nosografia moderna la storia della schizofrenia viene considerata solamente a partire dagli ultimi due secoli, in realtà alcune testimonianze e descrizioni di casi psicotici risalgono a periodi di tempo molto precedenti, confermando l'ipotesi che la storia di questo disturbo sia molto più antica di

quanto si pensi. Le prime testimonianze che descrivono casi simili ad episodi psicotici, infatti, risalgono circa al 1400 a.C. e sono custoditi all'interno di antichissimi testi sacri, i 'Veda', appartenenti agli antichi indù, nei quali sono descritti eventi di possessione demoniaca in cui l'afflitto è confuso e privo di autocontrollo (Adityanjee et al., 1999). Altre testimonianze con caratteristiche riconducibili a ciò che oggi viene riconosciuto come schizofrenia paranoide sono state individuate nelle antiche tavolette cuneiformi della Mesopotamia del terzo millennio a.C. e in alcuni documenti Babilonesi (secondo millennio a.C.). In Occidente, invece, troviamo alcuni riferimenti nelle satire di Orazio (65 a.C.) e negli scritti di Celio Aureliano, medico romano di grande fama vissuto nel V secolo (Adityanjee et al., 1999).

Tuttavia, una prima descrizione accurata ed integrata della schizofrenia viene proposta solo nel 1801 da Philippe Pinel (1745-1826), psichiatra francese, che utilizzò il termine '*démence*' per riferirsi a tale patologia. John Haslam (1764-1844), medico francese noto per i suoi numerosi studi sulle malattie mentali, nel 1810 descrisse quello che viene considerato il primo caso ben documentato di schizofrenia paranoide, il caso di James Tilly Matthews, giovane uomo inglese con idee deliranti e paranoiche (Adityanjee et al., 1999).

A partire dalla seconda metà del diciannovesimo secolo emersero numerose descrizioni ben documentate, formulate da psichiatri in differenti parti del mondo, facenti riferimento ad una serie di disturbi che presentavano delle caratteristiche comuni: non era individuabile una causa evidente, si manifestavano in individui molto giovani ed inevitabilmente portavano ad un progressivo deterioramento cognitivo e comportamentale dell'individuo. Tali disturbi vennero identificati, nel corso del tempo e nelle varie regioni del mondo, con termini diversi. In Germania Wilhelm Griesinger (1817-1868), neurologo e psichiatra, nel 1845 usò il termine '*demenza paralytica*' ed effettuò una distinzione tra pazienti con buona prognosi e pazienti che presentavano un peggioramento progressivo fino all'apatia, anticipando le classificazioni di *tipo 1* e *tipo 2* successivamente proposte da Crow (1981). Nello stesso anno il medico austriaco Ernst Von Feuchtersleben coniò il termine '*psicosi*' per indicare disturbi mentali gravi. Nel 1860, in Francia, lo psichiatra Benedict Augustin Morel (1809-1873) utilizzò per la prima volta il

termine '*démence précoce*' nel secondo volume dei suoi '*Traité des maladies mentales*'. Morel impiega tale termine esclusivamente con carattere descrittivo, per fare riferimento ad uno stato di *stupor*, e non come categoria diagnostica. Perciò il significato legato a questa espressione da parte di Morel è molto diverso da quello utilizzato successivamente da Kraepelin. Thomas Clouston (1840-1915), psichiatra scozzese, utilizzò invece nel 1888 il vocabolo '*follia adolescenziale*'. In Germania Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) ed Ewald Hecker (1843-1909) collaborarono per quasi 10 anni allo studio dell'ebefrenia e della catatonìa. Hecker nel 1871 introdusse il termine '*hebephrenia*', ovvero follia giovanile, derivato da 'Hebe', dea greca della giovinezza. Kahlbaum nel 1863 descrisse un quadro simile usando il termine "*parafrenia hebetica*", classificò inoltre le malattie mentali in cinque gruppi in base alle loro caratteristiche, uno di questi denominato '*catatonìa*' nel 1869, descritta come una sindrome caratterizzata da mutismo alternato ad eccitazione frenetica ed associato a disturbi dell'umore. Kahlbaum è considerato oggi il padre della psicopatologia descrittiva ma per diverse ragioni, come la mancanza di *status* accademico, i meriti della sua nosologia sono stati riconosciuti solamente molti anni dopo.

Prima di Kraepelin, i disturbi che presentavano caratteristiche psicotiche (deliri, allucinazioni, disturbi del pensiero, affettività inappropriata ed isolamento sociale) erano racchiusi all'interno delle categorie diagnostiche di mania e malinconia. Dopo la proposta di classificazione di Kraepelin, invece, si assiste ad una distinzione più specifica tra questi due concetti: la categoria 'malinconia' fa riferimento ad una malattia depressiva, mentre il concetto di 'mania' ha mantenuto il significato originale.

1.3 Emil Kraepelin: '*Dementia Praecox*'

Data la necessità di un maggiore ordine e di racchiudere all'interno di un'unica categoria nosologica questi diversi quadri clinici, Emil Kraepelin (1856-1926), psichiatra e psicologo tedesco, alla fine del diciannovesimo secolo propose il termine '*Dementia Praecox*' enfatizzando l'aspetto più caratteristico di questo disturbo, ovvero l'esordio precoce e il decorso peggiorativo che sfocia in un

quadro di demenza. Come detto in precedenza, l'utilizzo di tale termine da parte di Morel nel 1860 era molto diverso da quello utilizzato successivamente da Kraepelin, anche a causa del cambiamento nel corso del tempo del significato della parola demenza. Possiamo infatti individuare tre evoluzioni di questa parola: fino al XVII secolo veniva usata per indicare stati di incompetenza psicosociale senza riferimenti specifici ad età e caratteristiche di irreversibilità; nel XVIII secolo il termine viene usato per indicare stati di ritardo mentale acquisito, anche in questo caso senza uno specifico riferimento ad età o eziologia (il termine usato da Morel faceva riferimento a questa seconda interpretazione); entro la fine del XIX secolo viene infine delineato un terzo ed ultimo significato, quello presente tutt'oggi, associato ad un'alterazione della cognizione, in particolare della memoria, e stabilisce precisi criteri per età, eziologia ed evoluzione. La demenza è infatti considerata uno stato irreversibile che colpisce la cognizione nell'anziano. Nel momento in cui Kraepelin propone per la prima volta tale termine, il significato di demenza era già cambiato, egli infatti ha considerato la necessità di qualificare la demenza come "*praecox*" ovvero "precoce", inteso come "non all'età prevista" o non attesa, ovvero la vecchiaia. Non ci sono prove, quindi, che Kraepelin fosse a conoscenza dell'utilizzo precedente di tale termine da parte di Morel.

Kraepelin fu professore di psichiatria a Haldengerb dove istituì un programma di ricerca per supportare una nuova classificazione nosologica psichiatrica i cui risultati sono documentati nelle varie edizioni del suo trattato di psichiatria. Il termine '*dementia praecox*' apparve per la prima volta nella quarta edizione del suo trattato di psichiatria del 1893, fu però solamente nella quinta edizione del 1896 che venne definita come una malattia distinta da parafrenia e paranoia. Tale edizione conteneva una classificazione dei disturbi mentali basata su entità nosologiche accomunate da medesimi sintomi, decorso, esito ed eziologia. Nel 1899 pubblicò la sesta edizione contenente la categoria diagnostica definita '*dementia praecox*' caratterizzata da allucinazioni, disturbi attentivi, disturbi della comprensione, del pensiero, dell'emotività, manifestazioni catatoniche e disturbi affettivi. La *dementia praecox* venne etichettata come 'psicosi funzionale' a causa della compromissione dello stato mentale del paziente e distinta dalle 'psicosi

organiche' come la malattia di Alzheimer con riconoscibili alterazioni neurologiche. All'interno delle psicosi funzionali Kraepelin distingue la *dementia praecox* dalle psicosi maniaco-depressive, differenti per età d'esordio, familiarità e caratteristiche premorbose (Adityanjee et al., 1999).

Nelle successive edizioni del suo libro di testo, Kraepelin elaborò nove diverse forme cliniche con cui si poteva presentare tale disturbo (demenza precoce semplice, ebefrenia, demenza precoce depressiva, demenza precoce circolare, demenza precoce agitata, demenza precoce periodica, catatonia, demenza paranoide e schizofasia) utilizzando le osservazioni e la terminologia di studiosi che lo precedettero. Kraepelin dichiarò di aver lasciato la 'questione aperta' come da lui stesso definita, sull'individuazione di un processo comune sottostante alle diverse manifestazioni di *dementia praecox*. Egli sosteneva che la *dementia praecox* fosse una patologia cerebrale, e benché al suo tempo non fossero state individuate anomalie cerebrali caratteristiche (come per l'Alzheimer) lui era convinto che entro breve tempo sarebbero state scoperte. Ciononostante, gli studi di Kraepelin hanno portato ad un ampliamento delle conoscenze sulla schizofrenia: ad esempio, egli descrisse la presenza di fattori ereditari alla base di tale disturbo, sollevò la possibilità che complicazioni ostetriche come travaglio difficile, precedenti aborti spontanei, bambini nati morti e nascite premature fossero fattori significativi nell'eziologia delle psicosi, ed inoltre scoprì, durante un viaggio a Singapore, che le caratteristiche della *dementia praecox* in Occidente erano simili a quelle manifestate in Asia, concludendo che la causa di tale disturbo non risiede negli aspetti culturali come razza, cibo o condizioni climatiche.

Verso la fine della sua carriera, Kraepelin espresse dei dubbi sulla classificazione nosologica categoriale da lui elaborata, favorendo invece una classificazione dimensionale in cui la schizofrenia e i disturbi affettivi ' [...] non rappresentano l'espressione di particolari processi patologici, ma indicano le aree della nostra personalità in cui si svolgono questi processi' (Kraepelin 1920).

1.4 Eugene Bleuler: 'schizofrenia'

Il termine 'schizofrenia' fu per la prima volta introdotto da Eugene Bleuler (1857-1939) nel 1911. L'etimologia indica 'scissione della mente' per sottolineare la segmentazione e la separazione delle diverse funzioni psichiche, caratteristica fondamentale del disturbo, che comporta una compromissione dei legami tra i contenuti e le funzioni mentali e, di conseguenza, un'alterazione del pensiero. Bleuler percepì l'esigenza di individuare un nuovo termine per questo disturbo ritenendo che '*dementia praecox*' non fosse corretto: Bleuler, dissentiva infatti da Kraepelin, poiché credeva che la comparsa di questo disturbo non fosse ristretta esclusivamente ad un'età giovanile, ma che anzi essa potesse insorgere anche in età più avanzate. Inoltre, questa condizione non necessariamente porterebbe ad un progressivo deterioramento, ma ci sarebbero possibilità di remissioni, perciò nessuno dei due termini risultava coerente con il suo pensiero.

Bleuler definì due tipologie di sintomi che caratterizzano questo disturbo: sintomi primari, o fondamentali, e sintomi secondari, o accessori. I **sintomi primari** sono noti come 'le quattro A': allentamento dei nessi associativi, autismo (attenzione per un mondo interiore con distacco dalla realtà esterna), ambivalenza emotiva ed affettività appiattita. I **sintomi secondari** o accessori come le allucinazioni, i deliri, le alterazioni di coscienza e la catatonia, invece, erano secondo Bleuler conseguenza dell'incapacità dell'individuo di adattarsi ai sintomi primari. Questa distinzione anticipa l'attuale classificazione in sintomi positivi (da Bleuler definiti accessori) e sintomi negativi (primari). Inoltre uno dei principali contributi di questo psichiatra è stato riconoscere che la schizofrenia non sia un disturbo unitario ma un gruppo di disturbi con alcuni tratti clinici in comune, riconoscendo l'estrema eterogeneità di questa patologia (Jablensky et al., 2010; Adityanjee et al., 1999).

1.4 Post-Kraepelin e Bleuler

Nonostante inizialmente, tra la fine del XIX secolo e l'inizio del XX, la schizofrenia sia stata identificata come una patologia del cervello, con un'attenzione al corpo

e alla componente fisica, per la restante maggior parte del XX secolo, a causa della diffusione della teoria psicoanalitica, lo studio dei disturbi mentali, compresa la schizofrenia, si concentrò sulla mente ignorando completamente il corpo e, di conseguenza, il cervello.

Per lo psichiatra e medico austriaco Sigmund Freud (1856-1939) il paziente schizofrenico sperimentava un conflitto tra l'io e il mondo esterno, che portava ad un disconoscimento della realtà e ad un suo conseguente rimodellamento con un'ovvia compromissione dell'esame di realtà. Jacques Lacan (1901-1981), psicanalista e psichiatra francese, sosteneva invece che lo schizofrenico esperisse l'*inesistenza*, una grave frammentazione dell'identità con un'alterata percezione di sé e del proprio corpo. Lo psichiatra svizzero Carl Gustave Jung (1875, 1961) applicò il metodo psicanalitico delle associazioni libere allo studio della schizofrenia, attribuendo la causa di deliri ed allucinazioni a contenuti mentali che per la loro carica dolorosa ed inaccettabile erano stati rimossi dalla consapevolezza, e risultavano indipendenti da essa. Negli anni '50 lo psichiatra e psicoanalista statunitense Harry Stack Sullivan (1892-1949) propose che tale disturbo derivasse da relazioni inadeguate con le figure principali con cui il bambino veniva in contatto, che impedivano una corretta soddisfazione dei suoi bisogni e che determinavano in lui insicurezza ed angoscia.

Nei decenni successivi, numerosi clinici europei e americani proposero diverse classificazioni e sottocategorie nosologiche all'interno dell'ampia categoria di schizofrenia, tra cui il disturbo schizoaffettivo, le psicosi schizofreniformi e la schizofrenia paranoide. Fu lo psichiatra tedesco Kurt Schneider (1883-1969) a stabilire i primi criteri diagnostici 'operativi' per la schizofrenia definendo i '**sintomi di primo rango**', ovvero sintomi fortemente indicativi, quasi patognomici, della diagnosi di schizofrenia: eco del pensiero, udire voci che litigano, discutono, commentano ma anche furto, influenzamento, trasmissione del pensiero, percezioni deliranti e deliri di influenzamento, e **sintomi di secondo rango** che comprendevano altri disturbi psicosensoriali, intuizione delirante, perplessità ed impoverimento affettivo. I sintomi di primo rango di Schneider sono stati successivamente incorporati nei moderni criteri diagnostici psichiatrici alla base dei principali manuali di classificazione e diagnosi (DSM e ICD).

1.5 La nascita dei moderni manuali diagnostici

Nel 1952 uscì la prima edizione del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM; APA, 1952), redatto dall'Associazione degli Psichiatri Americani, in cui compariva la categoria delle 'reazioni schizofreniche' (al posto del termine schizofrenia, grazie all'influenza delle teorie proposte da Meyer per sottolineare il ruolo degli eventi stressanti nella genesi di tale disturbo), ovvero un gruppo di reazioni psicotiche con alterazione della percezione di realtà e della capacità di pensiero con deficit affettivi, comportamentali e disturbi intellettivi. La definizione di schizofrenia si è notevolmente modificata nel corso delle diverse edizioni del DSM, tuttavia possiamo identificare tre nuclei principali presenti in ogni versione: l'enfasi Kraepeliana sull'avolizione e sulla cronicità che caratterizzano il disturbo, l'accento sulla sintomatologia negativa e sull'aspetto dissociativo del disturbo secondo la visione di Bleuler, ed infine l'attenzione per i sintomi positivi e la distorsione della realtà derivata dagli studi di Schneider. L'enfasi per ciascuno di questi diversi nuclei nel definire la schizofrenia differisce nelle diverse edizioni del DSM, con una maggiore attenzione per gli studi di Bleuler e sulla sintomatologia negativa nel DSM I e DSM II (APA, 1952, 1968), passando poi ad una maggiore enfasi sui sintomi di primo grado di Schneider nel DSM III (APA, 1980).

Contemporaneamente, la scoperta nel 1951 del primo farmaco antipsicotico, la clorpromazina, ha riportato l'attenzione dalla mente al cervello, in particolare alla chimica del cervello. La clorpromazina agisce bloccando i recettori D2 della dopamina (Insel, 2010). Queste scoperte hanno presto portato alla formulazione della teoria dopaminergica. L'osservazione della presenza di effetti collaterali irreversibili, come la discinesia tardiva nel trattamento antipsicotico, e l'introduzione del litio come trattamento specifico del disturbo bipolare hanno portato ad un evidente restringimento dei confini della diagnosi di schizofrenia nel DSM-III, in cui sono stati introdotti i criteri operazionali basati sui sintomi di primo rango di Schneider. La definizione presente nel DSM IV (APA, 1994) si è rivelata clinicamente utile con un'elevata validità ed affidabilità scientifica essendo affiancata da una serie di fattori antecedenti (rischio ambientale, familiarità genetica) e predittori (corso della malattia, risposta al trattamento). Per

tali ragioni il nucleo dei criteri diagnostici presenti nel DSM IV sarà mantenuto anche nel DSM 5 (APA, 2013) con modifiche volte ad incorporare le nuove informazioni scoperte in merito. Tuttavia, la grande eterogeneità che caratterizza questo disturbo risultava scarsamente rappresentata all'interno dell'approccio categoriale della IV edizione, nel DSM 5 è stato quindi proposto un approccio più dimensionale.

CAPITOLO 2: COSA È LA SCHIZOFRENIA

2.1 Spettro psicotico e classificazione in sintomi positivi e negativi

Il concetto di spettro psicotico, costituito da un *continuum* di fenotipi e disturbi correlati tra loro, nasce dall'osservazione che familiari di individui con diagnosi di schizofrenia risultino più predisposti a sviluppare determinati disturbi, diversi dalla schizofrenia, ma all'interno dello stesso spettro. Questi disturbi sono accomunati dalla presenza di alcune specifiche caratteristiche e sintomatologie. Il concetto di spettro implica una distribuzione lungo un *continuum* dimensionale che passa dalla normalità, a caratteristiche psicotiche subcliniche e simil-psicotiche osservabili nella popolazione sana, fino ad arrivare alla presenza di sintomi che soddisfano i criteri per un disturbo psicotico tale per cui le caratteristiche osservate nei soggetti che presentano un disturbo psicotico possono essere misurate anche in popolazioni non cliniche (Stip et al., 2009). Infatti, alcuni studi che hanno indagato la prevalenza di sintomi psicotici nella popolazione non clinica hanno riferito che: percentuali variabili tra il 10% e il 25% di adulti sani riferiscono di aver avuto esperienze allucinatorie e che 1 persona su 4 ha esperito almeno una volta nella propria vita un sintomo psicotico (Stip et al., 2009). Queste esperienze sono più frequenti negli adolescenti e, come per la schizofrenia, le donne sperimentano maggiormente esperienze di sintomatologia positiva mentre i maschi maggiormente sintomatologia negativa (Stip et al., 2009). Appare chiaro, quindi, che la differenza tra la presenza della malattia e l'assenza di quest'ultima non può essere di natura categoriale e dicotomica (presenza della malattia o assenza della malattia) ma piuttosto va intesa come una differenza dimensionale, molto più sfumata, con un continuum tra normalità e patologia.

Nel 1980 Timothy John Crow, psichiatra inglese, propose una classificazione della schizofrenia secondo due tipologie: schizofrenia di **'tipo I'** con una predominanza di sintomi positivi (considerati da Crow anomali per la loro presenza), ovvero sintomi che riflettono un eccesso delle normali funzioni o una loro distorsione, come allucinazioni, deliri, eloquio e comportamenti

disorganizzati, disturbi del pensiero, e schizofrenia di **'tipo II'** con una predominanza di sintomatologia negativa (anomali per la loro assenza) ovvero sintomi caratterizzati da una diminuzione o perdita delle normali funzioni come appiattimento affettivo, alogia (povertà dell'eloquio), abulia (perdita di volontà), ritiro sociale. La classificazione di Crow ha comportato un enorme passo in avanti sia perché ha permesso di classificare i sintomi, piuttosto che i pazienti (che possono manifestare sia sintomi positivi che negativi), sia perché ha tentato di dare un ordine ai differenti sintomi nei diversi processi patologici. Andreasen ha proposto successivamente due scale di valutazione per ciascuna delle due tipologie di sintomi: la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS; Andreasen, 1984) e la *Scale Assessment of Negative Symptoms* (SANS; Andreasen, 1984).

Il decorso e le manifestazioni della schizofrenia sono così vari ed eterogenei che alcuni psichiatri si sono domandati se sia davvero una singola entità (Boyle, 1990). Nonostante questa grande eterogeneità, sono stati messi a punto dei sistemi di classificazione che consentano agli psichiatri di etichettare questa malattia come 'schizofrenia'. I principali metodi di classificazione moderni sono il Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali quinta edizione (DSM 5) messo a punto dall'Associazione Americana degli Psichiatri (APA, 2013) e la Classificazione Internazionale delle Malattie undicesima edizione (ICD -11) redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2019).

2.2 Criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali 5 (DSM 5)

Nella quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali la schizofrenia è inserita all'interno del capitolo dei "disturbi dello spettro schizofrenico", il quale comprende schizofrenia, disturbo schizotipico di personalità, disturbo psicotico breve, disturbo schizoaffettivo, disturbo psicotico indotto da sostanze o farmaci e disturbo psicotico indotto da altre condizioni mediche (APA, 2013). Possono poi esserci casi in cui i sintomi caratteristici sono presenti e causano disagio significativo, ma non sono tali da soddisfare tutti i

criteri per la diagnosi: in questo caso il medico può scegliere di comunicare il motivo per cui non vengono soddisfatti i criteri, classificando la condizione del paziente come appartenente alla categoria ‘altri disturbi specifici dello spettro schizofrenico e dei disturbi psicotici’ e di seguito specificando il motivo, oppure può decidere di non specificare il motivo per cui i criteri non vengano soddisfatti, ad esempio a causa di insufficienti informazioni, registrando il disturbo sotto la categoria ‘disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici non specificati’. Le patologie inserite all’interno di questo capitolo sono tutti disturbi definiti da caratteristiche in comune, come la presenza di anomalie in uno o più dei seguenti cinque domini: deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato (linguaggio), comportamento motorio disorganizzato o anormale (compresa la catatonia) e sintomi negativi (**Figura 1**).



Figura 1. Sintomi della schizofrenia (Fonte: adattato da Chung 2021).

I **deliri** sono false convinzioni inamovibili e improbabili o addirittura irrealistiche che l’individuo sviluppa e che non è propenso a cambiare, nemmeno di fronte a prove contrarie evidenti. Possono essere definiti *bizzarri* se risultano evidentemente non plausibili (ad esempio la rimozione da parte di un’entità esterna degli organi interni senza cicatrici evidenti, oppure la convinzione che i propri pensieri siano stati rimossi) o *non bizarri* (ad esempio l’idea che la polizia stia perseguitando il paziente senza prove evidenti di questo). Il contenuto di tali

convinzioni può variare, anche se il più comune è il delirio di carattere *persecutorio* (il paziente è convinto di essere spiato, seguito, danneggiato o molestato da qualcuno, da un'organizzazione o da un gruppo), oppure può essere di carattere *referenziale* (convinzione che ogni gesto, commento, segnale faccia direttamente riferimento a lui stesso), o ancora *somatico* (quando è predominante una preoccupazione ingiustificata per la salute), *religioso*, *di grandiosità*, *erotomanico* (il paziente crede che un individuo, in genere una persona famosa, sia innamorato di lui) o anche *nichilistico* (convinzione che si stia per verificare una catastrofe) (APA, 2013).

Le **allucinazioni** sono alterazioni della percezione che si possono manifestare in qualsiasi modalità sensoriale e che l'individuo sperimenta in assenza di un effettivo stimolo esterno questo le distingue dalle percezioni normali. Sono esperienze vivide, chiare e avvengono senza il controllo volontario dell'individuo. Le allucinazioni *uditivo* sono quelle più comuni nella schizofrenia e si manifestano con *voci* percepite come 'esterne' che commentano le azioni dell'individuo, parlano con lui, ripetono i suoi pensieri o discutono tra di loro (APA, 2013).

Un altro importante sintomo è il **pensiero disorganizzato**, l'individuo può manifestare *deragliament* del pensiero (passare da un argomento all'altro improvvisamente), *tangenzialità* (dare risposte oblique o non correlate alla domanda) e in alcuni rari casi il linguaggio è quasi incomprensibile (insalata di parole). Il **comportamento motorio** può risultare compromesso sotto vari aspetti e può avere un notevole impatto nella vita dell'individuo. Può manifestarsi come un'aumentata *agitazione* imprevedibile e senza causa evidente o con una diminuzione della reattività all'ambiente (*cataton*). Possono inoltre verificarsi *movimenti stereotipati*, *mutismo*, *smorfie* e *sguardo fisso* (APA, 2013).

I **sintomi negativi** invece consistono ad esempio nell'*appiattimento affettivo*, *ridotta espressività emotiva* (del viso, del contatto oculare, prosodia, movimenti del corpo e della testa), *avolizione*, che consiste in una ridotta motivazione a svolgere attività di propria iniziativa, tale per cui il paziente può rimanere immobile, seduto per lunghi periodi di tempo, senza svolgere altre attività. Altri sintomi negativi osservati sono *alogia* (linguaggio impoverito), *anedonia* (ridotta

capacità di provare piacere per stimoli positivi), e mancanza di interesse per le relazioni ed interazioni sociali (APA, 2013).

Nel DSM-5 sono state apportate alcune importanti modifiche rispetto alle precedenti edizioni, ad esempio viene richiesta la presenza, nel criterio A, di almeno due di tre specifici sintomi, mentre in precedenza ne veniva richiesto solo uno. Inoltre, nella presente edizione non è più prevista la distinzione nei cinque sottotipi di schizofrenia (catatonica, paranoide, disorganizzato, indifferenziato e residuo, presente nelle edizioni precedenti) in quanto tale suddivisione si è rivelata inattendibile, con un basso valore prognostico e di stabilità nel tempo. Queste categorie, infatti, non risultavano utili ai fini clinici e diagnostici, dal momento che i sintomi dei pazienti spesso cambiavano passando da quelli di un sottotipo a quelli di un altro, talvolta sovrapponendosi. Al suo posto, in questa edizione è stata introdotta una valutazione dimensionale della gravità dei sintomi su una scala da 0 (assenza) a 4 (grave) per ciascun sintomo principale e per la valutazione del deterioramento cognitivo, è possibile anche specificare una valutazione del decorso dei sintomi e della patologia su 7 punti. La gravità dei sintomi ha un valore prognostico, e la sua valutazione è in grado di guidare e personalizzare il trattamento (APA, 2013).

La schizofrenia viene definita dal DSM 5 come un disturbo caratterizzato da una serie di disfunzioni cognitive, comportamentali ed emotive. È una sindrome estremamente eterogenea, pertanto gli individui affetti mostreranno caratteristiche e sintomi molto vari. Di seguito verranno elencati i criteri diagnostici per la schizofrenia descritti nell'attuale edizione del manuale.

Il **criterio diagnostico A** stabilisce la presenza di due o più dei seguenti sintomi per almeno un mese o meno se trattato con successo, in particolare deve essere compreso almeno uno dei sintomi 1, 2 o 3: 1. deliri, 2. Allucinazioni, 3. Eloquio disorganizzato (deragliamento o incoerenza), 4. Comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o catatonico, 5. Sintomi negativi (abulia o appiattimento affettivo).

Il **criterio B** prevede la presenza, per un periodo di tempo rilevante dal momento dell'insorgenza del disturbo, di un'alterazione nel funzionamento nei domini

principali della vita del soggetto come lavoro, scuola, relazioni interpersonali e cura di sé. Questo funzionamento deve risultare inferiore o anormale rispetto al livello precedente l'insorgenza del disturbo o al livello atteso nel caso di adolescenti o bambini.

Il **critério C** specifica la necessità che i sintomi del disturbo siano presenti in modo continuativo per almeno 6 mesi, inoltre, per almeno 1 mese devono persistere i sintomi che soddisfino il Criterio A, e possono includere periodi con sintomi prodromici o residui. I sintomi prodromici spesso precedono la fase attiva del disturbo, e sono caratterizzati da forme lievi o sottosoglia di allucinazioni o deliri: in questa fase precoce sono molto comuni sintomi negativi, infatti uno dei primissimi sintomi è proprio il ritiro sociale.

Per escludere la presenza di disturbo bipolare, depressione o disturbo schizoaffettivo, nel **critério D** viene richiesto che durante la fase attiva della schizofrenia non si manifestino episodi depressivi o maniacali, o che, nel caso in cui essi si siano verificati, la loro durata risulti presente per una minoranza del tempo totale del periodo attivo. Le alterazioni dell'umore sono comunque comuni nella schizofrenia, anche se non rappresentano la caratteristica principale del disturbo. Il **critério E** richiede che i sintomi non siano attribuibili agli effetti fisiologici di sostanze, come droghe o farmaci, o ad un'altra condizione medica. Infine, secondo l'ultimo **critério F**, la diagnosi aggiuntiva di schizofrenia ad un caso a cui è già stato diagnosticato un disturbo dello spettro autistico o disturbo della comunicazione ad esordio infantile, può essere applicata solo se sono presenti deliri o allucinazioni, oltre agli altri sintomi richiesti, per almeno 1 mese.

Inoltre, il DSM 5 prevede anche l'applicazione alla diagnosi di specificatori in grado di rendere il quadro sindromico più completo. Tali *specificatori* possono essere applicati solo dopo un anno di durata del disturbo, e consentono di definire se: è il **primo episodio** o se si sono verificati **episodi multipli**, e se attualmente è in **fase acuta**, di **parziale remissione** o **completa remissione**; è possibile inoltre specificare se è presente anche **catatonìa** (marcato disturbo psicomotorio che può comportare una diminuzione dell'attività motoria o un'attività motoria

eccessiva) ed infine, come detto in precedenza, è possibile specificare la gravità dei sintomi ed il decorso del disturbo.

Oltre ai sintomi esplicitamente descritti nei criteri diagnostici è importante valutare la presenza di altre caratteristiche tipiche del disturbo, che possono aggiungersi frequentemente a questi, come *l'ideazione suicidaria* (20% dei pazienti affetti da schizofrenia tenta il suicidio), *alterazioni del sonno*, *abuso di alcol o droghe*, *ansie*, *fobie* e *deficit cognitivi* che compromettono in modo importante la vita professionale e funzionale del paziente. In particolare, i deficit cognitivi sono comuni nella schizofrenia: precedono l'insorgere della psicosi, si manifestano con alterazioni nei processi di memoria dichiarativa, memoria di lavoro, linguaggio, funzioni esecutive, capacità di inibizione, deficit attentivi, nell'elaborazione sensoriale e nella velocità di elaborazione. Questi deficit possono inoltre persistere quando gli altri sintomi sono in remissione. Gli individui con schizofrenia possono mostrare anche affettività inappropriata al contesto (ridere in assenza di uno stimolo appropriato), stati di depressione, ansia o rabbia, ed una mancanza di interesse o rifiuto del cibo.

Questi pazienti possono manifestare anche stati di depersonalizzazione e derealizzazione. Sono molto comuni anche i deficit cognitivi sociali, nel costruire ed intrattenere relazioni interpersonali, nell'instaurare legami stabili e duraturi e nel comprendere le intenzioni dell'altro (teoria della mente). Un altro sintomo caratteristico della schizofrenia è la **scarsa consapevolezza di malattia** che risulta essere un elemento predittore di: bassa aderenza al trattamento, maggiori trattamenti involontari, maggiori probabilità di recidiva, maggiore aggressività, peggiore funzionamento psicosociale e un generale decorso della malattia più scadente. Anche se la maggior parte di questi pazienti non è aggressiva, alcuni possono manifestare grande aggressività, soprattutto i giovani maschi e gli individui con storie di abuso di sostanze, anche se l'aggressione spontanea o causale risulta rara.

Una delle critiche che è stata mossa al DSM 5 è quella di non aver tenuto conto in maniera ottimale degli importanti risultati ottenuti negli ultimi anni di ricerca che

dimostrano l'estrema importanza di una compromissione del dominio cognitivo. Deficit in questo dominio non sono infatti necessari per la diagnosi.

2.3 Criteri diagnostici secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11)

La Classificazione Internazionale delle Malattie, stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è un sistema informativo sanitario *standard* per le statistiche di morbilità e mortalità di tutto il mondo: viene usato sia in contesti clinici che di ricerca, e nella gestione dei servizi sanitari per monitorare i risultati e allocare le risorse. Sebbene le discrepanze tra le definizioni di schizofrenia all'interno del DSM e dell'ICD si siano ridotte nelle ultime edizioni, alcune differenze sono ancora presenti.

Il nuovo ICD-11 (WHO, 2019) incorpora tutte le principali modifiche che sono state fatte al passaggio dal DSM-IV al DSM 5, nel tentativo di diminuire il divario tra questi due sistemi di classificazione. Dopo ben 25 anni dalla pubblicazione dell'ICD-10, nel 2019 viene pubblicata la nuova versione, l'ICD-11, dopo un progetto durato ben 14 anni che ha coinvolto centinaia di esperti da tutto il mondo. Questa nuova edizione entra effettivamente in vigore a partire da gennaio 2022. L'ICD-11 inserisce la schizofrenia all'interno del capitolo "Spettro schizofrenico e altri disturbi psichiatrici primari" che comprende: schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo schizotipico, disturbo psicotico acuto e transitorio, disturbo delirante e altri disturbi schizofrenici specificati o altri disturbi psicotici primari. La diagnosi di schizofrenia richiede anche in questa versione, come nella precedente, la presenza per almeno un mese di disturbi del pensiero, della percezione, nell'esperienza di sé, nella cognizione, nella volizione, nell'affetto e nel comportamento. Le modifiche apportate a questa nuova edizione sono numerose, ad esempio è avvenuta una rivalutazione dell'importanza data ai sintomi di primo rango di Schneider (deliri bizzarri e allucinazioni), che nella decima versione avevano un valore quasi patognomonico, per cui veniva ritenuta necessaria la presenza anche solo di uno di questi sintomi per effettuare una diagnosi di schizofrenia. Questo cambiamento è avvenuto a causa della bassa

specificità di questi sintomi nel discriminare tra schizofrenia e le altre forme di psicosi. Nell'undicesima versione vengono inoltre rimossi i diversi sottotipi di schizofrenia (Paranoide, Ebefrenica, Catatonica, Indifferenziata, Residua, Semplice, Altro, Non specificata) presenti nella decima versione (analogamente a quanto fatto al passaggio dal DSM-IV al DSM 5) poiché non permettevano di rappresentare correttamente l'eterogeneità del disturbo. Queste sottocategorie non erano entità cliniche naturali, ma solo costrutti sintomatici, con bassa stabilità diagnostica. Per sostituire i sottotipi di schizofrenia è stata inserita la possibilità di specificare, come nel DSM 5, la gravità dei sintomi attraverso una scala da 0 (assenza) a 4 (grave) nonché il loro decorso, la risposta al trattamento e la prognosi del disturbo. Le categorie sintomatologiche che possono essere specificate includono sintomi positivi, negativi, depressivi, maniacali, psicomotori e cognitivi (sebbene i deficit cognitivi non siano considerati un sintomo fondamentale della schizofrenia). Questo nuovo metodo dovrebbe consentire una maggiore accuratezza nella descrizione dei diversi sintomi che si manifestano nella schizofrenia. Un'ultima modifica è stata fatta a carico della modalità con cui può essere descritto e specificato il decorso della malattia, nell'ICD-10 le categorie da poter selezionare consistevano in "decorso continuo, decorso episodico (con deficit progressivo, stabile o remittente), decorso in remissione (completa o incompleta) e decorso incerto", mentre nel nuovo ICD-11 sono state modificate in "primo episodio, episodi multipli, decorso continuo e non specificato". Per ciascuna di queste è poi possibile definire se si tratta di un episodio acuto, in remissione parziale o totale dei sintomi oppure non specificato.

2.4 Prevalenza, Decorso, fattori di rischio e prognostici

La **prevalenza** di un disturbo indica la proporzione di popolazione che ha presentato il disturbo almeno una volta nel corso della vita. Nella schizofrenia possiamo osservare una prevalenza circa dello 0.3%-0.7%, anche se sono state segnalate minime variazioni per diverse aree geografiche, la stima più attendibile per l'Italia è dello 0.8%. Colpisce circa 24 milioni di persone, 1 persona su 300 in tutto il mondo. La prevalenza risulta leggermente più elevata nei maschi con un

rapporto di 1-4:1. Questi ultimi, generalmente, presentano anche un esito peggiore, una maggiore durata del disturbo, una prevalenza di sintomi negativi ed una diminuzione della gravità dei sintomi all'aumentare dell'età d'esordio (APA, 2013). Il genere femminile, invece, presenta una prevalenza di sintomi legati all'umore, una durata più breve e un migliore esito (APA, 2013). È interessante notare come il tasso di incidenza della schizofrenia si sia mantenuto stabile negli ultimi due secoli e risulta simile nelle diverse culture. Questo costituisce uno dei paradossi della schizofrenia, poiché la fecondità di questi pazienti, in particolare nei maschi, risulta ridotta di circa il 50% rispetto a persone sane a causa di diversi fattori intervenienti, tra cui esordio precoce, un tasso di suicidi elevato, la presenza di ricoveri frequenti e il ridotto numero di matrimoni e di figli nati da genitori schizofrenici. Risulta quindi particolarmente critico comprendere perché, nonostante questa ridotta capacità riproduttiva, la selezione naturale consenta la persistenza, nel genoma umano, di geni che sono legati ad un'aumentata vulnerabilità per la schizofrenia, quesito che rimane, ancora oggi, aperto ed oggetto di indagine.

L'**esordio** della schizofrenia solitamente si verifica durante la tarda adolescenza o la prima età adulta, tipicamente attorno ai 21 anni per i maschi e leggermente dopo, intorno ai 25 anni, per le femmine. Per quest'ultime è inoltre stato osservato un secondo picco tardivo tra i 40 e i 50 anni. Possono verificarsi più raramente anche casi in cui la malattia insorge in età più avanzata o nell'infanzia (Michielin, 2016). L'esordio del primo episodio psicotico può avvenire in modo improvviso o insidioso, ma nella maggior parte dei casi lo sviluppo del disturbo è lento e graduale, caratterizzato inizialmente da un progressivo ritiro sociale, perdita di interesse per ciò che prima coinvolgeva l'individuo (lavoro, ambito sociale), diminuzione della cura di sé, stranezze comportamentali e aumento del disagio psicologico. Un esordio che si verifica in età precoce è considerato un fattore predittivo di una prognosi peggiore (APA, 2013). L'uso di particolari sostanze come cannabis e alcol sembra favorire l'insorgenza e l'anticipazione di questo disturbo: 1 paziente su 3 riferisce, infatti, di aver iniziato ad utilizzare una di queste due sostanze nel mese precedente l'insorgenza del primo episodio (Michielin, 2016).

Il **decorso** di questa malattia nella maggior parte dei pazienti, è caratterizzato da un'alternanza di episodi psicotici acuti a fasi di stabilità con un notevole miglioramento dei sintomi. In generale, circa nel 20% dei pazienti si osserva un esito favorevole, ed alcuni individui recuperano completamente. Tuttavia, per molti pazienti risulta necessario un supporto quotidiano permanente: molti rimangono malati cronici, ed alcuni presentano addirittura un progressivo deterioramento. La sintomatologia psicotica tende a diminuire durante il corso della vita, probabilmente grazie alla fisiologica riduzione dell'attività dopaminergica (APA, 2013). Nell'infanzia la schizofrenia si manifesta con le stesse caratteristiche dell'adulto, ma risulta più difficile effettuare una diagnosi in quanto nei bambini deliri e allucinazioni possono essere normali e non l'espressione di un disturbo.

Per quando riguarda i **fattori di rischio** della schizofrenia, ovvero quegli eventi che aumentano la probabilità di sviluppare la malattia, ma che da soli non bastano a determinare l'insorgenza del disturbo, ne esistono diversi e di varia tipologia. Possiamo individuare importanti fattori di tipo *ambientale*, ad esempio la stagione di nascita: l'inverno e l'inizio della primavera a causa della maggiore esposizione della madre ai virus sottopongono il feto a maggiori vulnerabilità (APA, 2013). Anche l'ambiente urbano e l'appartenenza ad un gruppo etnico minoritario costituiscono dei fattori di rischio (APA, 2013). Un altro importante fattore associato alla schizofrenia sono le *complicazioni durante la gravidanza o al momento del parto*, come ad esempio stress, infezioni, malnutrizione e diabete materno (APA, 2013; Rybakowski, 2021). Certamente è presente anche un importante contributo della *componente genetica*, in particolare sono stati identificati alcuni alleli 'a rischio' che tuttavia non sono specifici per la schizofrenia, ma sono associati anche ad altri disturbi mentali come il disturbo bipolare, la depressione e il disturbo dello spettro autistico (APA, 2013).

Al momento della valutazione di un paziente con sintomi psicotici è fondamentale tenere in considerazione i fattori culturali e socioeconomici del suo ambiente. Alcune idee possono apparire come deliranti in una cultura, ma essere considerate completamente nella norma in un'altra. Inoltre, il paziente appartenente ad un'altra cultura potrebbe avere delle difficoltà nel linguaggio non

tanto legate ad un linguaggio disorganizzato quanto ad una ridotta conoscenza della lingua. Anche l'espressività emotiva varia molto nelle diverse culture.

2.5 Rischio suicidario, conseguenze funzionali e comorbidità associati alla schizofrenia

Un elemento importante da tenere in considerazione con pazienti che presentano una diagnosi di schizofrenia è certamente l'elevato **rischio di suicidio** che caratterizza questo disturbo. Tale rischio rimane costantemente elevato per tutta la vita del paziente ed è presente in entrambi i sessi ma particolarmente elevato per i giovani maschi che fanno uso di sostanze. Circa il 5-6% dei pazienti con questa diagnosi muore per suicidio, il 20% ha messo in atto almeno un tentativo di suicidio nella sua vita e molti presentano ideazioni suicidarie. Il comportamento suicidario a volte può avvenire come risposta ad un comando espresso dalle allucinazioni uditive. Il rischio è particolarmente elevato nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera o successivamente ad un episodio psicotico (APA, 2013). Inoltre i pazienti affetti da schizofrenia presentano una mortalità molto più alta rispetto alla popolazione generale e un'aspettativa di vita ridotta di almeno 15 anni anche a causa delle condizioni mediche associate.

La schizofrenia causa gravi compromissioni in vari domini della vita di un individuo compresi quelli occupazionali, sociali, lavorativi e scolastici. Solo il 16% dei pazienti infatti ha un lavoro, e nella maggior parte dei casi è di livello inferiore rispetto a quello dei genitori, solo l'8% degli individui affetti riesce a lavorare con continuità e solo il 25% ha instaurato relazione stabile (Michielin, 2016).

La schizofrenia presenta tassi di comorbidità elevati per l'abuso di sostanze in particolare cannabis, alcol e tabacco, che può essere presente anche fino al 50% dei pazienti. In questi pazienti sono particolarmente diffusi anche i disturbi d'ansia (10-15%), il disturbo di panico, disturbo ossessivo-compulsivo (10-20%) e il disturbo da stress post-traumatico (30%) (Michielin, 2016). Circa 1 paziente su 2 manifesta depressione in comorbidità con la schizofrenia, anche se spesso non è facile distinguerne i sintomi da quelli negativi. Il disturbo di personalità

schizotipico e paranoide sono spesso presenti, e possono anticipare l'esordio della schizofrenia (APA, 2013).

Oltre all'associazione con altre malattie mentali, la schizofrenia presenta un'importante comorbidità con patologie mediche: malattie cardiovascolari, respiratorie, obesità e sindrome metabolica. Comportamenti ed abitudini errate nello stile di vita di questi pazienti contribuiscono a peggiorare le loro condizioni di salute: ridotto esercizio fisico, sedentarietà, abitudini alimentari scorrette, abuso di sostanze, fumo, farmaci, scarsa adesione alle cure mediche e agli *screening* di prevenzione, tutto questo contribuisce, come detto in precedenza, ad un'aspettativa di vita notevolmente inferiore per questi individui.

Questi pazienti sono spesso esposti a violazioni dei diritti umani, lo stigma associato a questa malattia è molto diffuso e preponderante nei contesti sociali, portando facilmente all'esclusione di questi individui ed incidendo ancora di più nelle loro relazioni sociali, già compromesse dai sintomi della malattia, limitando notevolmente la vita già difficile di questi pazienti.

CAPITOLO 3: ANOMALIE CEREBRALI NELLA SCHIZOFRENIA

Al giorno d'oggi ancora non è stato individuato il *marker* oggettivo (biologico, genetico o anatomico) che consenta di effettuare una diagnosi di schizofrenia attraverso specifici test psicometrici, radiologici o di laboratorio. Tuttavia, studi neuropatologici, neurofisiologici e di *neuroimaging* hanno dimostrato l'esistenza di alterazioni importanti nel cervello dei pazienti schizofrenici rispetto agli individui sani. Le principali differenze si riscontrano a livello di architettura cerebrale, connettività e volume della materia grigia, in diverse regioni.

3.1 Alterazioni anatomiche

Una caratteristica evidente, individuata nel cervello di numerosi pazienti schizofrenici, è ***l'allargamento dei ventricoli*** (terzo ventricolo e ventricolo laterale), rilevato tramite *Tomografia Assiale Computerizzata* (TAC), risultato che è stato replicato più volte in numerosi studi (Frith, 1995) (***Figura 2***).

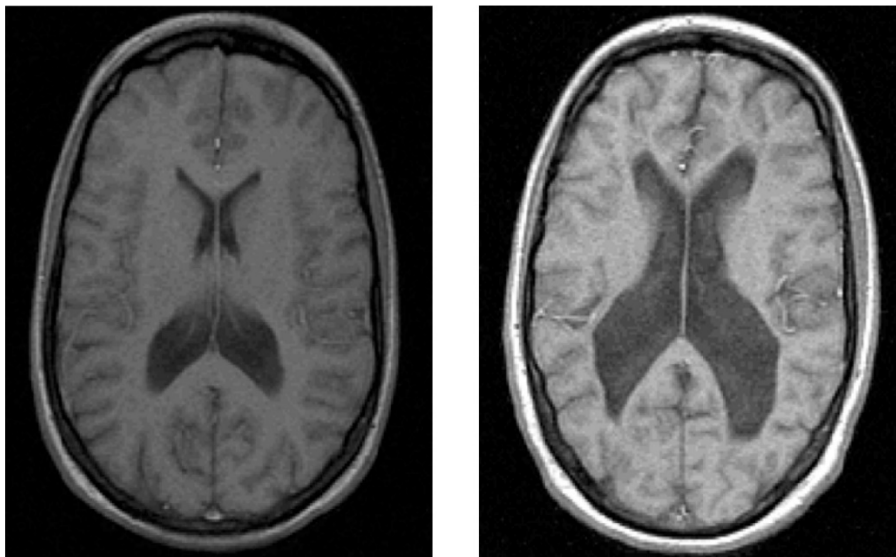


Figura 2. Vista orizzontale dei cervelli appartenenti a due gemelli monozigoti ottenuta tramite scansione MRI T2. Gemello sano a sinistra e gemello affetto da schizofrenia a destra: in quest'ultimo è osservabile un chiaro allargamento dei ventricoli (Fonte: Woolley et al., 2005).

Tuttavia, non tutti i pazienti affetti da schizofrenia presentano questa anomalia: è opportuno chiarire, infatti, che è la misura media dei ventricoli in un gruppo di pazienti ad essere più grande rispetto a quella del gruppo di controllo, piuttosto che il confronto con un singolo individuo. In particolare, l'allargamento dei ventricoli sembra essere associato alla presenza di movimenti involontari, sintomatologia negativa e ad una scarsa risposta al trattamento farmacologico. Circa il 25% degli individui affetti da schizofrenia cronica presenta ventricoli particolarmente allargati (Frith, 1995). Tuttavia, questa caratteristica non è specifica solo di questo disturbo, anzi, è presente in modo ancora più evidente nella demenza organica: mentre nelle malattie neurodegenerative l'allargamento dei ventricoli aumenta progressivamente, gli studi su pazienti schizofrenici non hanno rilevato questo progressivo cambiamento. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che questa anomalia sembra essere presente molto prima della comparsa dei sintomi, e che la maggior parte dei pazienti schizofrenici non presenta *gliosi* (una sorta di tessuto cicatriziale nel cervello che si forma a seguito della perdita di neuroni) (Roberts, 1990; Bruton, 1990). Ciò conferma che questa alterazione anatomica non è la conseguenza di un processo degenerativo.

Studi di *Risonanza Magnetica Strutturale* (MRI) hanno permesso di osservare come l'allargamento dei ventricoli sia più marcato nella parte situata nel *lobo temporale*, e in particolare *nell'emisfero sinistro* (Crow et al., 1989). I dati di neuroimmagine suggeriscono anche, come abbiamo detto in precedenza, che questa anomalia sia presente molto precocemente: ciò ha portato alcuni ricercatori (Pantelis et al., 2005; Rapoport et al., 2005) a supporre che essa rifletta alterazioni precoci nel neurosviluppo, che potrebbero rendere il cervello più vulnerabile a sviluppare successivamente processi mentali anomali nel tardo neurosviluppo. Questa maggiore vulnerabilità, interagendo con fattori ambientali come stress e abuso di sostanze potrebbe dar luogo all'insorgenza della schizofrenia (Pantelis et al., 2005; Rapoport et al., 2005). Grazie all'utilizzo della risonanza magnetica sarebbe possibile, quindi, rilevare precocemente queste alterazioni nella struttura cerebrale prima ancora dell'insorgenza dei sintomi psicotici: tuttavia, questo permetterebbe di individuare esclusivamente quei

pazienti che presentano tali anomalie anatomiche, e non tutti gli individui affetti da schizofrenia.

Altri studi, sempre tramite l'utilizzo di MRI, hanno mostrato una **riduzione del volume cerebrale** soprattutto a livello del *lobo temporale mediale* (*ippocampo, giro paraippocampale*), del *giro temporale superiore* (STG), del *lobo frontale* (regioni prefrontali e orbitofrontali) e a livello del *lobo parietale* ed anomalie a livello di *gangli della base, corpo calloso, talamo, giro cingolato, ed insula* (Ross et al., 2006). Le ricerche di Cahn e colleghi (2002, 2004) hanno dimostrato una relazione tra la presenza di anomalie volumetriche e una prognosi peggiore nella schizofrenia. In particolare, il cambiamento strutturale dell'individuo affetto, nel corso del tempo. in termini di perdita di materia grigia cerebrale, risultava significativamente correlata con l'esito clinico della malattia (Cahn et al, 2002, 2004). Honea e colleghi nel 2005 hanno effettuato una meta-analisi su 15 studi che hanno utilizzato la tecnica nota come *Voxel-Based Morphometry* per indagare la presenza (o meno) di anomalie strutturali nel cervello di pazienti con schizofrenia. I risultati mostrano una significativa atrofia corticale nei pazienti, rispetto ai controlli sani, a livello di: *giro temporale superiore sinistro e lobo temporale mediale sinistro* (alterate in oltre il 50% degli studi) e *giro paraippocampale sinistro, giro temporale superiore destro, giro frontale inferiore sinistro e giro frontale mediale sinistro* (alterate nel 50% degli studi: **Figure 3 e 4**).

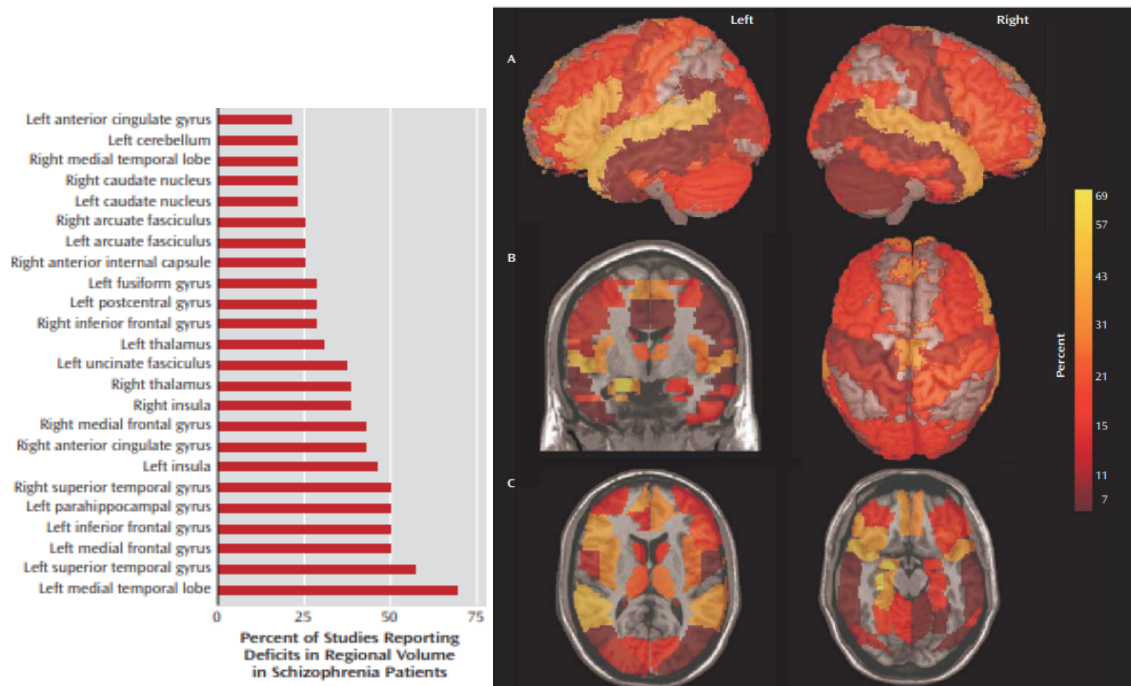


Figura 3. A sinistra: Rappresentazione grafica delle percentuali di studi che, attraverso la Voxel-Based Morphometry, hanno rilevato alterazioni in vari regioni cerebrali nei cervelli dei pazienti schizofrenici. A destra: immagini tridimensionali del cervello: A intero, B vista coronale ed immagine tridimensionale assiale C visione assiale: - i colori rappresentano la percentuale di studi che ha riportato deficit in quella specifica regione (Fonte: Honea et al., 2005).

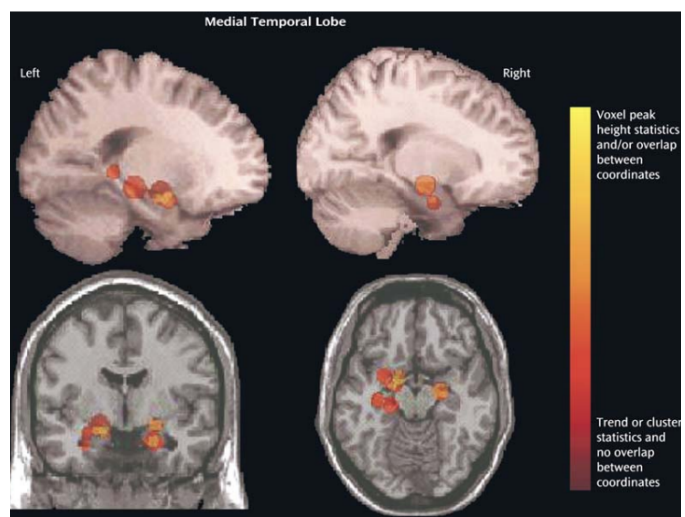


Figura 4. Altra rappresentazione della concordanza tra gli studi VBM con immagini 3D in alto, e in basso con una visione coronale (sinistra) e assiale (destra). Le aree con maggiore sovrapposizione sono più vicine al giallo (Fonte: Honea et al., 2005).

3.2 Alterazioni nella connettività

I risultati ottenuti con tecniche neurofisiologiche e neuroanatomiche hanno consentito di supporre che forse i *deficit* cerebrali alla base della schizofrenia non fossero da ricercare tanto in una lesione specifica all'interno di una singola area cerebrale, quanto più nella presenza di alterazioni distribuite, soprattutto a livello delle connessioni tra le varie aree cerebrali. Studi *MRI* e *post-mortem* hanno infatti mostrato, come detto in precedenza, **riduzioni del volume a livello del corpo calloso** nei pazienti con schizofrenia (Downhill et al., 2000; Goghari et al 2005; Rotarska-Jagiela et al., 2008) nonché un'associazione tra ridotto numero di cellule piramidali ed alterazioni nella connettività *cortico-corticale* (Crow et al., 1989; Pierri et al., 2001).

Più nello specifico, sono state individuate delle evidenze che suggeriscono la presenza di **un'interruzione della connettività** soprattutto tra i *lobi frontali e temporali* (Kubicki et al., 2002). Ad esempio, studi sul flusso sanguigno cerebrale regionale in gemelli monozigoti discordanti per la schizofrenia, hanno rivelato che la connettività funzionale tra queste due aree del cervello potrebbe essere alterata in questo disturbo (Weinberger et al., 1992).

L'utilizzo della *DTI* (*Diffusion Tensor Imaging*), tecnica in grado di rilevare sottili anomalie nella sostanza bianca *in vivo*, valutando il grado di integrità delle fibre, ha permesso di osservare la presenza di una **disorganizzazione della sostanza bianca** nei cervelli dei pazienti schizofrenici, in particolare a livello *prefrontale e temporale*, nel *corpo calloso* e *fascicolo uncinato* (Kanaan et al., 2005). Di e colleghi (2009) hanno individuato nel loro studio, attraverso una meta-analisi che ha coinvolto diversi esperimenti svolti con la tecnica della *Voxel Base Morphometry* (*VBM*), la presenza in diverse regioni, soprattutto la zona *frontale*, di alterazioni nella *sostanza bianca* dei pazienti con schizofrenia rispetto ai controlli sani: secondo gli autori in questi individui è presente un'alterazione dei macro-circuiti di sostanza bianca piuttosto che una sua riduzione uniforme.

3.3 Alterazioni nell'asimmetria cerebrale

I recenti progressi nelle tecniche neuroscientifiche, come l'*fMRI* e la *DTI*, hanno permesso ai ricercatori di esplorare le anomalie funzionali e strutturali nelle interconnessioni tra le diverse reti neurali. Nei pazienti schizofrenici si è osservata **un'asimmetria ridotta** sia a *livello strutturale* che *funzionale*. Kubicki e colleghi (2002) attraverso la tecnica *DTI*, hanno individuato un'asimmetria (maggiore anisotropia nel fascicolo uncinato sinistro) nella *diffusione anisotropica* nel fascicolo uncinato in soggetti sani che non era visibile nel cervello dei pazienti schizofrenici. Il *fascicolo uncinato* connette la parte anteriore del *lobo temporale* e la parte *inferiore del lobo frontale* che come abbiamo analizzato prima, risultano anatomicamente alterati negli schizofrenici. Questa differenza *anisotropica* nei soggetti sani potrebbe indicare una densità di fibre maggiore nel fascicolo uncinato sinistro, e può riflettere differenze che si originano nel neurosviluppo tra i due emisferi, rilevanti per la specializzazione emisferica e la lateralizzazione di alcune specifiche funzioni, come il linguaggio. L'assenza di asimmetria nel cervello di pazienti schizofrenici insorgerebbe dalla presenza di un'alterazione nell'integrità dei tratti di fibre che collegano i *lobi frontali e temporali*.

Studi *post mortem* e *MRI* hanno constatato la presenza di una ridotta asimmetria a livello del *planum temporale* negli schizofrenici rispetto ad adulti sani (Fallgatter e Strik 2000; Hori et al., 2008; Petty et al., 1995; Barta et al., 1997; Hirayasu et al., 2000; Kasai et al., 2003) ed una riduzione o assenza della normale asimmetria che si osserva a livello del *lobo frontale destro* e del *lobo occipitale sinistro* nota come '*petalia*'. Il termine *petalia* fa riferimento alla protusione asimmetrica di un emisfero verso la parte emisferica opposta: nei soggetti sani si osserva a livello del *lobo frontale destro* e *occipitale sinistro*, tale per cui l'emisfero destro anteriormente protende leggermente verso il sinistro, e l'emisfero sinistro posteriormente protende verso il destro (Bilder et al., 1994; Kwon et al., 1999). Tuttavia i risultati ottenuti tramite studi *MRI* e *post-mortem* sull'asimmetria ridotta del *lobo temporale* nella schizofrenia sono apparsi inconsistenti: infatti solo la metà di questi studi riportano cambiamenti nei pazienti (**Figura 5**).

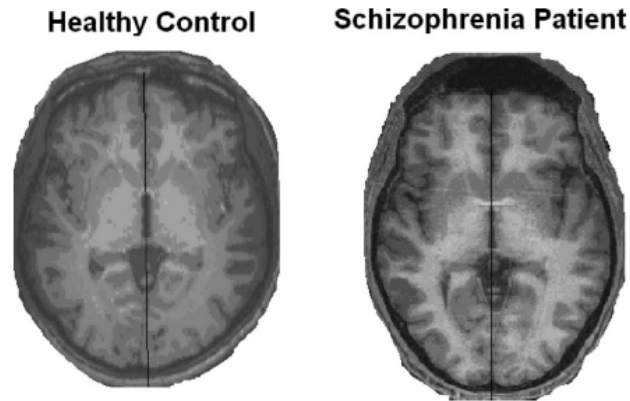


Figura 5. vista orizzontale di due cervelli, uno appartenente ad un individuo sano (sinistra) e l'altro ad un paziente schizofrenico (destra) per osservare l'assenza di petalia nel lobo frontale destro e nel lobo occipitale sinistro nel paziente schizofrenico. La parte destra dell'immagine rappresenta il lato sinistro del cervello (Fonte: Oertel-Knöchel, 2011).

Anche nelle analisi funzionali è emersa una ridotta asimmetria nei pazienti schizofrenici, ma i risultati sono stati incoerenti. Altri studi, attraverso la risonanza magnetica funzionale, hanno osservato un'alterazione marcata nelle funzioni della *corteccia prefrontale, cingolata e temporale* (McGuire, Matsumoto, 2004) che caratterizza la schizofrenia. Tali aree sembrerebbero coinvolte in alcuni sintomi tipici di questa malattia, come le allucinazioni uditive e i disturbi del pensiero. Attraverso l'uso della medesima tecnica, è stata anche individuata una **lateralizzazione significativamente ridotta** non solo nei pazienti con schizofrenia, ma anche nei familiari di quest'ultimi. In particolare, mentre nei pazienti schizofrenici è stata evidenziata una ridotta asimmetria nell'attività del *giro frontale inferiore* causata da una maggiore attivazione dell'emisfero destro, analisi strutturali hanno mostrato che i parenti di questi pazienti presentano misure di asimmetria intermedie tra il gruppo dei pazienti stessi e quello dei controlli sani (Oertel et al., 2010).

3.4 Alterazioni nella densità e orientamento delle cellule piramidali dell'ippocampo

Come abbiamo visto in precedenza, sono state individuate delle alterazioni a livello di *ippocampo* e *zona paraippocampale* in pazienti schizofrenici che potrebbero supportare l'ipotesi di una disfunzione a livello del lobo temporale. Nello studio di Kuroki e colleghi (2007), svolto su 28 pazienti e 20 controlli sani,

sono state individuate differenze significative ***nell'orientamento e nella densità delle cellule piramidali*** nell'ippocampo dei pazienti schizofrenici rispetto ai controlli. In particolare è stata rilevata una densità superiore nei pazienti schizofrenici (***Figura 6***).

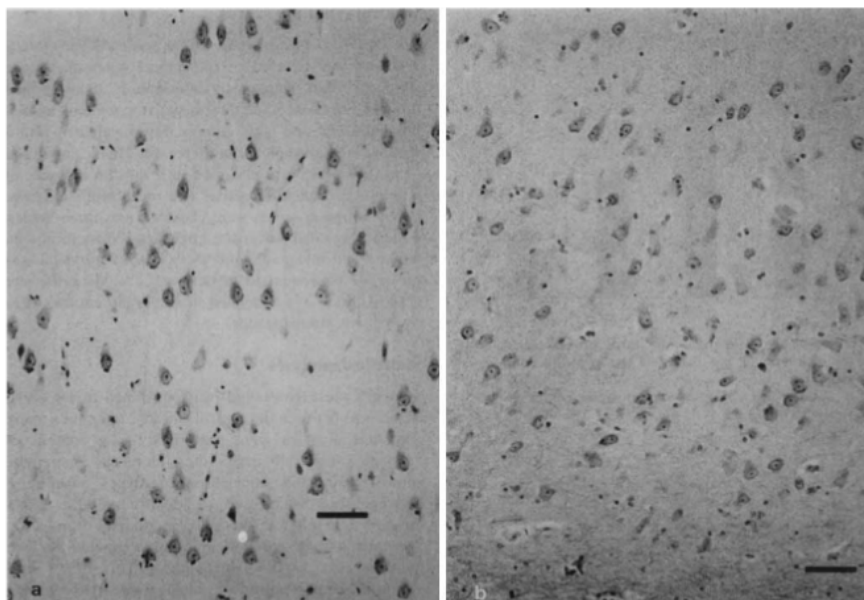


Figura 6. Confronto relativo all' orientamento delle cellule piramidali CA1 tra soggetti di controllo sani (a sinistra) e pazienti schizofrenici catatonici (a destra) (Fonte: Kuroki et al., 2007).

Kovelman e Scheibel (1984) hanno inoltre mostrato come le cellule piramidali, nei pazienti schizofrenici, apparivano disorganizzate, soprattutto a livello dei settori **CA1-CA2**. Tuttavia questi stessi risultati non sono stati replicati da Benes e colleghi (1991) che utilizzando la stessa procedura di Kovelman e Scheibel non hanno riportato differenze significative nell'ordine delle cellule dell'ippocampo.

In conclusione diversi studi hanno constatato e dimostrato la presenza di numerose alterazioni a livello cerebrale, sia nella materia grigia, sia a livello di connettività, che di asimmetria emisferica nei pazienti affetti da schizofrenia. Tuttavia, queste alterazioni non sono riscontrabili in tutti gli individui affetti da tale patologia, e molti risultati sono inconsistenti e non replicabili. Questo fa sì che, ancora oggi, non disponiamo di un *marker* neuroanatomico o biologico, caratteristico e specifico della schizofrenia.

CAPITOLO 4: EZIOPATOGENESI DELLA SCHIZOFRENIA

L'eziologia della schizofrenia è ancora oggi sconosciuta, tuttavia, sono stati individuati molti fattori coinvolti nella sua insorgenza: *genetici, neuroanatomici, psicologici, fattori prenatali, ambientali e sociali*. Nessuno di questi fattori eziologici ad oggi conosciuti è presente con regolarità e costanza in tutti i pazienti affetti, e tale da definire la causa specifica del disturbo. Sono state formulate, nel corso del tempo, numerose teorie che tentano di fornire una spiegazione sull'insorgenza e sulle cause di questa patologia. Questi modelli possono essere **generali e ampi** in modo da integrare le conoscenze provenienti da diversi ambiti di ricerca, oppure **specifici e parziali** in modo da interpretare un solo determinato processo psicopatologico (per esempio, le allucinazioni) o una parte dei fattori eziologici (per esempio, quelli genetici).

4.1 Ipotesi del neurosviluppo

Quest'ipotesi ha dominato la ricerca sulla schizofrenia negli ultimi due decenni portando alla scoperta delle alterazioni neuroanatomiche elencate nel paragrafo precedente, come la *riduzione della materia grigia e l'allargamento ventricolare*. È una teoria basata sull'idea che la schizofrenia sia causata da un **disturbo del neurosviluppo** che coinvolge e determina alterazioni nei circuiti cerebrali, causate nello specifico da un'interazione tra geni ed ambiente. I modelli del neurosviluppo, infatti, propongono la presenza sia di rischi *poligenetici* che *ambientali*, nonché anomalie dello sviluppo cerebrale precoce e tardivo. Questa ipotesi fu formulata per la prima volta più di venti anni fa da Murray (1991), Lewis (2002) e Weinberger (1987), ma è solo recentemente che, grazie alle nuove tecniche scientifiche, sono stati ottenuti dei risultati che la supportano.

Come abbiamo potuto osservare nel paragrafo precedente, sono state individuate numerose anomalie strutturali e funzionali nel cervello di pazienti

schizofrenici, molte delle quali risultano presenti già prima che i sintomi insorgano. Ad esempio, uno studio retrospettivo con un follow-up di 45 anni condotto su una coorte di individui nati a *Copenaghen* e seguiti fin da bambini, ha dimostrato che gli adulti schizofrenici presentano una **maturazione ritardata** nel corso del loro sviluppo. In particolare il *Quoziente Intellettivo (QI)* dei pazienti si riduceva molto precocemente, in modo persistente, ed erano già individuabili anomalie cognitive e motorie (Insel, 2010). Questi precursori della schizofrenia non sono tuttavia specifici ed esclusivi per questa determinata malattia. Inoltre studi sui primati non umani hanno dimostrato che effettivamente lesioni neonatali possono determinare delle compromissioni del comportamento in età più avanzate (Insel, 2010).

Numerose sono le evidenze che dimostrano l'esistenza di un'importante **componente genetica** alla base della schizofrenia: studi familiari, sui gemelli e sulle adozioni hanno infatti dimostrato l'*ereditabilità* di questo disturbo. In particolare, il rischio genetico della schizofrenia sembra essere legato ad un'*alterazione degli alleli*, nello specifico ad una *variazione nel numero di copie genomiche* dovute ad eliminazioni e duplicazioni di segmenti di DNA (fonti di variazione genomica individuale) tali da perturbare la normale regolazione dell'espressione genetica (Owen, 2011). La maggior parte di questi geni legati ad alterazioni strutturali associate alla schizofrenia sono coinvolti nella **proliferazione neuronale**, nella **migrazione o nella formazione di sinapsi** (Owen, 2011). Tuttavia anche queste alterazioni alleliche non sono tali da conferire una specificità diagnostica al disturbo.

Recentemente alcuni studi hanno suggerito una possibile sovrapposizione genetica tra schizofrenia e i disturbi del neurosviluppo, in cui la psicopatologia si manifesta durante l'infanzia (Owen, 2011). Alcune delle variazioni nel numero di copie che nel corso del tempo sono state associate alla schizofrenia sembrano infatti essere le stesse associate ai disturbi dello sviluppo neurologico come *disturbi dello spettro autistico e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)*. Questi risultati sembrano suggerire che queste due tipologie di patologie non siano completamente distinte. Non è chiaro, però, perché la stessa variazione genetica associata a diversi disturbi del neurosviluppo si manifesti in

alcune patologie ad età molto precoci (autismo) e in altre dopo i 18 anni (schizofrenia). Una possibile spiegazione ipotizza che, oltre all'influenza dei geni, possano interagire anche influenze ambientali nella manifestazione di uno specifico disturbo. Ad ulteriore conferma, alcuni studi familiari hanno mostrato un aumento dei tassi di schizofrenia nei genitori di individui con autismo e ADHD (Owen, 2011).

Il modello del neurosviluppo rappresenta l'unione di una serie di approcci e concetti teorici per la comprensione della schizofrenia. Secondo diversi ricercatori, questa malattia potrebbe essere correlata ad una ridotta connettività, una ridotta ramificazione dendritica e ad un numero ridotto di neuroni a causa di un'alterazione nel processo di *pruning* delle sinapsi in eccesso nelle prime fasi di vita del bambino, che risulterebbe eccessivo (in modo opposto a quanto riscontrato nell'autismo) (Feinberg, 1982; Hoffman 1997). Hecker, nel 1871, aveva già ipotizzato che l'ebefrenia fosse determinata da un difetto di maturazione. Un'altra ipotesi prevede che alla base della schizofrenia vi sia un'alterazione del neurosviluppo a livello del processo di *pruning* e di *mielinizzazione*: la combinazione di alterazioni in entrambi questi processi porterebbe ad una progressiva riduzione della materia grigia, che come abbiamo visto caratterizza i pazienti schizofrenici (Insel, 2010). Inoltre, dati di ricerche svolte sia su primati umani che non umani indicano un eccesso di *sinapsi inibitorie* e un decremento di *sinapsi eccitatorie* nella corteccia prefrontale durante il periodo in cui si manifestano i primi sintomi prodromici che anticipano l'insorgenza della schizofrenia (Insel, 2010). Tuttavia, nonostante le prove a favore di queste ipotesi, nessuna si è dimostrata essere la causa definitiva della schizofrenia.

Altri fattori dello sviluppo neurologico che sono stati associati ad un aumento del rischio di sviluppare schizofrenia sono **fattori perinatali e prenatali**, come la *stagione della nascita* legata all'influenza e i *virus materni* (in particolare la rosolia, l'*Herpes Simplex Virus-1* e *-2*, il *citomegalovirus*, il *poliovirus* e il *Toxoplasma gondii*), non tanto a causa dell'influenza negativa del virus, quanto come conseguenza della risposta alle citochine prodotta dalla madre. Ma anche *complicanze ostetriche* (tra cui, per esempio, troviamo asfissia, atonia uterina,

preeclampsia, taglio cesareo d'urgenza), *malnutrizione materna*, *infezioni contratte nel secondo trimestre della gestazione*, *sviluppo fetale anomalo* (per esempio, malformazioni congenite, basso peso alla nascita, circonferenza cranica ridotta), *parto prematuro*, *danno perinatale* ed *esposizione a citochine* sono stati elencati tra i fattori di rischio, e possono quindi avere un ruolo critico nella patogenesi della schizofrenia (Insel, 2010; Rybakowski, 2021). In particolare, i fattori patogeni più significativi nell'aumentare la predisposizione alla schizofrenia durante la gravidanza o nel periodo perinatale sono la *malnutrizione fetale*, *il parto pretermine*, *l'asfissia* e *le infezioni*. Tuttavia, come per le alterazioni neuroanatomiche e le variazioni genetiche, nessuno di essi sembra essere specifico per la schizofrenia e la maggior parte di questi effetti sono solo modesti, dal momento che causano un aumento del rischio che risulta essere meno del doppio (Insel, 2010).

Thompson e colleghi (2001) hanno ottenuto risultati molto interessanti sui cambiamenti neuronali precoci in adolescenti con schizofrenia valutati ogni 2 anni attraverso *Risonanza Magnetica*. Gli autori hanno infatti rilevato la presenza, in questi adolescenti, di una ***perdita accelerata di materia grigia*** che segue uno schema dinamico: inizia dalle *corteccie associative parietali* per procedere successivamente a *livello frontale* e quindi verso la *corteccia prefrontale dorso-laterale* ed infine la *corteccia temporale*, regioni che, come abbiamo osservato nel capitolo precedente, risultano compromesse nell'adulto affetto (***Figura 7***). Questi *deficit* risultavano correlati alla *gravità* dei sintomi psicotici ed erano associati a *disturbi neuromotori*, *uditivi*, *di ricerca visiva* ed *esecutivi* manifestati dai soggetti. È interessante notare come il *pattern dinamico* origini in quelle regioni del cervello (come le regioni parietali) in cui negli adulti i *deficit* sembrano mediati dall'influenza dei fattori ambientali mentre solo successivamente proceda nelle regioni temporali e frontali in cui i *deficit* sembrano mediati da fattori genetici.

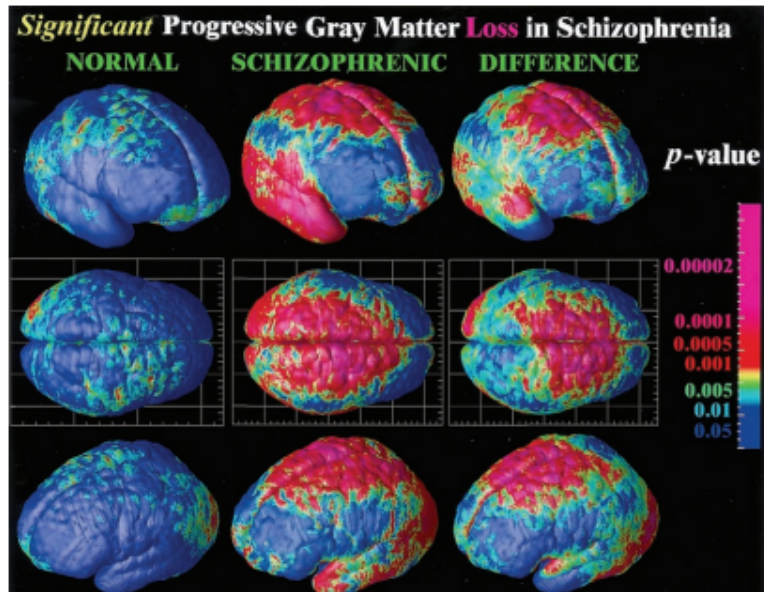


Figura 7. Perdita significativa di materia grigia negli adolescenti schizofrenici confrontati con adolescenti sani. La perdita di materia grigia si osserva soprattutto a livello della corteccia parietale, motoria, motoria supplementare, corteccia frontale superiore e corteccia temporale, incluso il giro temporale superiore (Fonte: Thompson et al., 2001).

Sono state proposte diverse teorie che ipotizzano come la presenza di un'alterazione precoce sia legata all'emergere della psicosi nell'età adulta: una possibilità è la presenza di una lesione molto precoce, nelle prime fasi dello sviluppo, che rimane latente fino ad uno stadio evolutivo più tardivo, in cui i cambiamenti compensatori non sono più sufficienti. Una seconda possibilità, non mutualmente esclusiva, già citata precedentemente, è che questa lesione molto precoce nello sviluppo vada ad influenzare e modificare i normali processi regolatori, come la regolazione delle sinapsi eccitatorie e inibitorie nella corteccia prefrontale: questa alterazione dell'equilibrio si manifesterebbe solo nel momento in cui è richiesto un preciso equilibrio, ovvero nella tarda adolescenza.

4.2 Aspetti genetici della teoria del neurosviluppo

Le evidenze scientifiche hanno confermato la presenza di un'importante componente genetica nell'insorgenza della schizofrenia: il rischio di sviluppare questo disturbo, infatti, aumenta nei familiari dei pazienti affetti: tale rischio diventa più consistente quanto più il corredo cromosomico è comune, arrivando al 50-80% nei gemelli monozigoti (Gottesman, 2001; Michielin, 2016).

Un aspetto fondamentale della teoria del neurosviluppo è la componente genetica: è stato infatti dimostrato che molti geni che risultano associati alla schizofrenia possono influenzare lo *sviluppo cerebrale*, la *maturazione cerebrale* e la *differenziazione delle* cellule nervose che avvengono nelle prime fasi di vita (Rybakowski, 2011). Diversi geni sono stati associati alla predisposizione a sviluppare schizofrenia, come il gene **Neuregulina 1 (NGR)** sul cromosoma 8p coinvolto nei processi di sviluppo cerebrale, ma anche il gene **Disbindina** posto sul cromosoma 6p che influenza la neurotrasmissione del glutammato, il gene **G72** sul cromosoma 13 chiamato **Attivatore dell'amminoacido ossidasi D (DAOA)** ed il gene **Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)**, posto sul cromosoma 1q42, che svolge un ruolo importante nello sviluppo e nella maturazione del cervello, nonché nella differenziazione e proliferazione dei neuroni (Rybakowski, 2011). Tuttavia Sanders e colleghi (2008) hanno testato l'associazione con la schizofrenia dei *polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)* nei 14 geni che sono stati associati più frequentemente a questo disturbo (RGS4, DISC1, DTNBP1, STX7, TAAR6, PPP3CC, NRG1, DRD2, HTR2A, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT e ARVCF): nessuno di questi polimorfismi è risultato significativamente associato alla schizofrenia.

Nell'ultimo decennio sono stati svolti numerosi studi di *associazione dell'intero genoma (GWAS: genome-wide association studies)* per cercare di stabilire quale possa essere il correlato genetico compromesso nella schizofrenia: in particolare, il più importante lavoro è stato condotto nel 2014 e pubblicato sulla rivista *Nature*, ha coinvolto 37 mila pazienti affetti da schizofrenia e 133 mila individui sani ed ha dimostrato l'associazione dei polimorfismi di 108 geni con la schizofrenia. Tra questi geni individuati era presente anche il *gene del recettore dopaminergico D2 (DRD2)*, *i geni del sistema glutamatergico e della plasticità dei tessuti (GRM3, GRIN2A, GRIA1, SRR)* e *i geni dei canali del calcio (CACNA1C, CACNA1I, CACNB2)*. Ciascuno di questi geni può contribuire però solo a meno dell'1% dell'effetto sull'insorgenza della malattia (Schizophrenia Working group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Oltre a questi polimorfismi, negli studi GWAS sono state individuate anche delle *alterazioni cromosomiche microscopiche* che hanno causato delle variazioni nel numero di copie di

frammenti del genoma (*Copy Number Variation, CNV*) che causano un'alterazione nello sviluppo cerebrale nel periodo fetale e nelle prime fasi di vita. Le regioni cromosomiche che maggiormente presentano queste alterazioni associate ad un aumento del rischio di sviluppare schizofrenia sono: 1q21, 15q11 e 22q11. La delezione in quest'ultima regione, in particolare, dove si trova anche il gene **COMT** (catecol-O-metiltransferasi), aumenta il rischio di vulnerabilità alla schizofrenia di ben 25 volte (Rybakowski, 2021) (**Figura 8**).

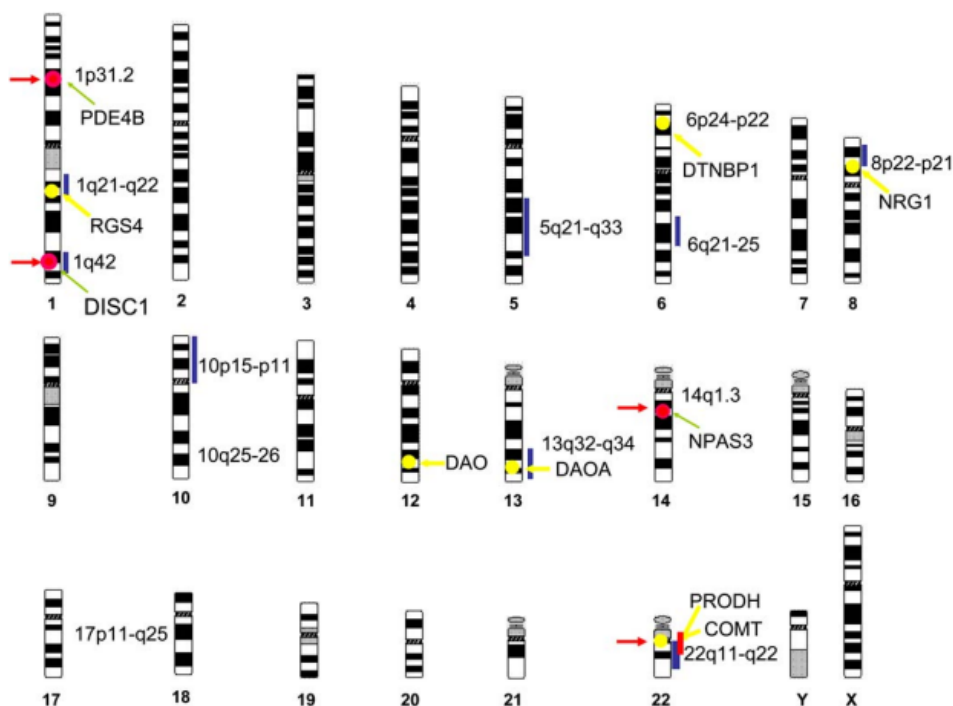


Figura 8. Alterazioni genetiche e cromosomiche associate alla schizofrenia: le linee blu indicano le regioni cromosomiche che risultano legate alla schizofrenia. Le linee rosse indicano le delezioni cromosomiche associate alla schizofrenia. Le frecce rosse indicano la posizione delle anomalie cromosomiche associate alla schizofrenia. Le frecce e i cerchi gialli indicano le posizioni dei geni associati a questo disturbo e i cerchi rossi indicano le traslocazioni genetiche associate alla schizofrenia (Fonte: Ross et al., 2006).

Inoltre come detto in precedenza, alcune di queste CNV associate ad una predisposizione a sviluppare schizofrenia sono le stesse associate anche a disturbi del neurosviluppo, come l'autismo e la disabilità intellettiva. Non solo, la schizofrenia condivide elementi genetici anche con altre malattie psichiatriche, come il *disturbo bipolare* (Rybakowski, 2021). Tuttavia sono anche stati identificati caratteristici della schizofrenia la cui combinazione rappresenta un *rischio poligenico*.

Infine, oltre ai fattori genetici come i polimorfismi e le CNV, la predisposizione alla schizofrenia è modulata anche da **fattori epigenetici**, come anomalie nella *metilazione* del DNA e negli *istoni* che possono modulare l'espressione genica per effetto della mediazione con i fattori ambientali nei primi mesi di vita senza cambiare la struttura del genoma. Un metodo molto recente per studiare la schizofrenia è l'analisi dell'*esoma*, ovvero l'insieme di tutti gli esoni che un gene codifica in sequenza di amminoacidi per formare la proteina. Attraverso questo metodo si è osservato un altro elemento in comune tra schizofrenia e alcuni disturbi del neurosviluppo (epilessia e disabilità intellettiva), ovvero la perdita di funzione del gene STD1A posto sul cromosoma 16p11, che codifica per la lisina (Rybakowski, 2021). Infine, rimanendo in tema di alterazioni genetiche, è interessante notare che un aumento del rischio di sviluppare schizofrenia è stato associato ad un'età paterna più elevata, probabilmente a causa dell'aumento delle *mutazioni de novo* (cioè non ereditate dal corredo genetico dei genitori, ma legate ad un evento 'nuovo') genetiche nelle cellule germinali maschili legate all'età (Rybakowski, 2021).

4.3 Modello traumatogeno neuroevolutivo

Proposto per la prima volta da Read nel 2001, questo modello si basa sulla seguente constatazione: individui che hanno subito importanti **traumi** (fisici, psicologici, abusi sessuali) durante l'infanzia hanno un rischio maggiore di sviluppare schizofrenia, che può arrivare fino a 30 volte di più che negli altri individui (Michielin, 2016). A conferma di tale teoria, uno studio pionieristico israeliano svolto nel 1999 ha dimostrato che la perdita dei genitori, in particolare prima dei 9 anni, aumenta il rischio di 3.8 volte (Agid et al., 1999). Le alterazioni del neurosviluppo associate all'esposizione ad un evento fortemente stressante sono: iperattivazione dell'asse *ipotalamo-ipofisi-surrene* e del sistema *dopaminergico*, anomalie strutturali del cervello come *l'allargamento dei ventricoli*, *l'atrofia cerebrale* e la *riduzione del volume dell'ippocampo e della corteccia prefrontale*. L'intento di questo modello è porre maggiore attenzione ai

fattori ambientali, in particolare eventi di vita avversi che, come i fattori genetici e biologici, possono indurre deviazioni nel normale sviluppo cerebrale.

Altri fattori ambientali, oltre ad eventi stressanti durante l'infanzia, che contribuiscono all'insorgenza della schizofrenia, sono: la **migrazione**, con un rischio di 2.3 volte superiore negli immigrati di prima generazione e 2.1 in quelli di seconda generazione (Bourque et al., 2010), la **vita urbana**, vivere in grandi città comporta un rischio 2 volte maggiore di sviluppare schizofrenia (Kelly et al., 2010) e l'uso di **sostanze psicoattive**, come amfetamina, cocaina e cannabis (Sara et al., 2014).

Secondo il modello eziopatogenetico di **vulnerabilità-stress**, proposto nel 1977 da Zubin e Spring, la causa della schizofrenia avrebbe origine da una complessa combinazione di *vulnerabilità individuale* e *fattori stressanti*. La vulnerabilità viene definita dai due autori come la predisposizione individuale a sviluppare la schizofrenia, ed è determinata da fattori *genetici, psicologici, psicosociali e biologici*. Gli autori individuano anche un altro elemento fondamentale nell'insorgenza del disturbo, ovvero la **capacità di adattamento** soggettiva, il modo in cui la persona riesce a rispondere alle difficoltà e ai cambiamenti ambientali. Un episodio psicotico si manifesta solo quando una persona che presenta già delle vulnerabilità si trova a dover affrontare richieste ambientali che eccedono le sue capacità di adattamento (**Figura 9**). Infine, Zubin e Spring (1977), introducono anche il concetto di 'soglie di tolleranza' caratteristiche per ciascun individuo: per persone con una bassa soglia di tolleranza sono sufficienti eventi stressanti di bassa entità per causare l'insorgenza del disturbo, mentre per gli individui più resilienti saranno necessari eventi più stressanti e di lunga durata (Dragone, 2020; Michielin, 2016).

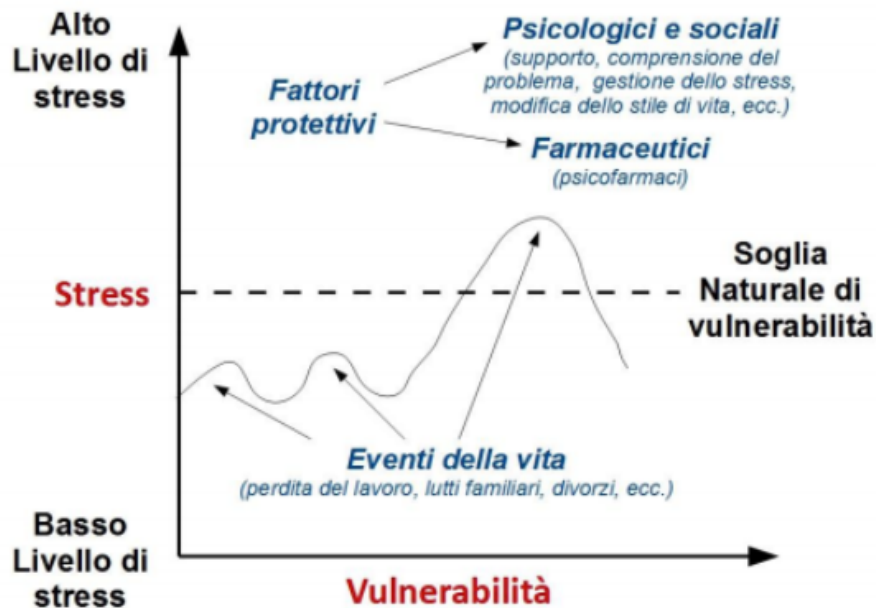


Figura 9. Modello vulnerabilità-stress (Fonte: Dragone, 1977).

4.4 Ipotesi della disconnettività

Secondo il modello della disconnettività, la causa della schizofrenia può essere individuata in un'alterazione nella corretta **integrazione funzionale** del cervello sia dal punto di vista cognitivo che fisiopatologico (Stephan, 2009). L'integrazione funzionale fa riferimento alle connessioni di sistemi, neuroni e aree specializzati che consentono una corretta integrazione senso-motoria e cognitiva. Questa integrazione è mediata dalla connettività tra le diverse aree del cervello, che a sua volta dipende dalla *plasticità epigenetica* e del *rimodellamento post-natale* delle connessioni in base all'esperienza.

Fu Wernicke per primo ad ipotizzare che la schizofrenia non sia causata da anomalie cerebrali focali specifiche, ma che derivi piuttosto da alterazioni nelle connessioni tra regioni cerebrali (Stephan et al., 2009). Secondo lui la psicosi derivava da un'interruzione anatomica delle fibre di associazione tra diverse aree. Tuttavia, al giorno d'oggi, la teoria della disconnettività fa meno riferimento ad una disconnessione anatomica, preferendo piuttosto considerare una disconnessione di tipo *funzionale*. Questo non significa che non ci siano correlati

anatomici, ma probabilmente saranno presenti a livello di *specializzazioni sinaptiche, morfologia cellulare e citoarchitettura* (Stephan et al., 2009).

Elementi a sostegno di questa ipotesi sono diversi: come abbiamo visto nel capitolo precedente, molti studi MRI hanno riscontrato una *riduzione della sostanza bianca* nei pazienti affetti da schizofrenia, e *un'alterazione nella connettività* sia strutturale che funzionale soprattutto tra le regioni *temporali e frontali*. Studi di *magnetoencefalografia ed elettroencefalogramma (MEG/EEG)* hanno indicato una *differenza nella sincronizzazione delle bande beta e gamma* durante elaborazione sensoriale e compiti cognitivi. Infine, studi *EEG* hanno riscontrato alterazioni nella connettività funzionale sia durante condizioni di riposo che durante l'esecuzione di vari compiti (Stephan et al., 2009).

È stata formulata anche una teoria, definita *'teoria della disconnessione interemisferica'* secondo la quale la schizofrenia sarebbe associata ad una disconnessione tra gli emisferi (Clarke, 1987; Nasrallah, 1985). Questa condizione comporterebbe una carenza di integrazione delle informazioni tra i due emisferi tale per cui l'informazione in uscita da un emisfero non sia riconosciuta come tale dall'altro, ma attribuita a stimoli esterni.

4.5 Neurotrasmettitori: Ruolo della dopamina, glutammato e serotonina

Sono stati individuati almeno tre neurotrasmettitori principali coinvolti nella sintomatologia psicotica, in particolare nei deliri e nelle allucinazioni: *dopamina, glutammato e serotonina*. Tutti e tre i neurotrasmettitori, e le rispettive reti neurali, sono interconnessi tra loro. È probabile che diverse forme di schizofrenia e psicosi coinvolgano in modo diverso tali neurotrasmettitori, spesso anche più di uno. Queste osservazioni hanno dato vita a tre principali teorie che coinvolgono percorsi interconnessi tra loro.

Teoria della dopamina: L'osservazione degli effetti positivi dei farmaci antipsicotici che agiscono bloccando i recettori D2 della dopamina, e le evidenze che alcune sostanze che attivano il sistema dopaminergico (come le amfetamine) possano scatenare sintomi simili a quelli osservati nella schizofrenia, hanno

suggerito che il sistema dopaminergico potrebbe essere coinvolto in questo disturbo (Stahl, 2018). È stata avanzata quindi una teoria che proponeva la presenza di un'eccessiva trasmissione dopaminergica nella *via mesolimbica* (che proietta dall'area tegmentale ventrale allo striato ventrale: **Figura 10**) come causa dei sintomi positivi della schizofrenia. A sostegno di questa ipotesi, numerosi studi hanno dimostrato una *iper-sensibilità* ed un *aumento dei recettori* in pazienti schizofrenici mai trattati con farmaci (Stahl, 2018). Tuttavia, questa prima teoria è risultata eccessivamente semplicistica, e numerose evidenze hanno riportato risultati contrastanti (nessuna prova di un eccesso di dopamina nel liquido cerebrospinale in studi *post-mortem*).

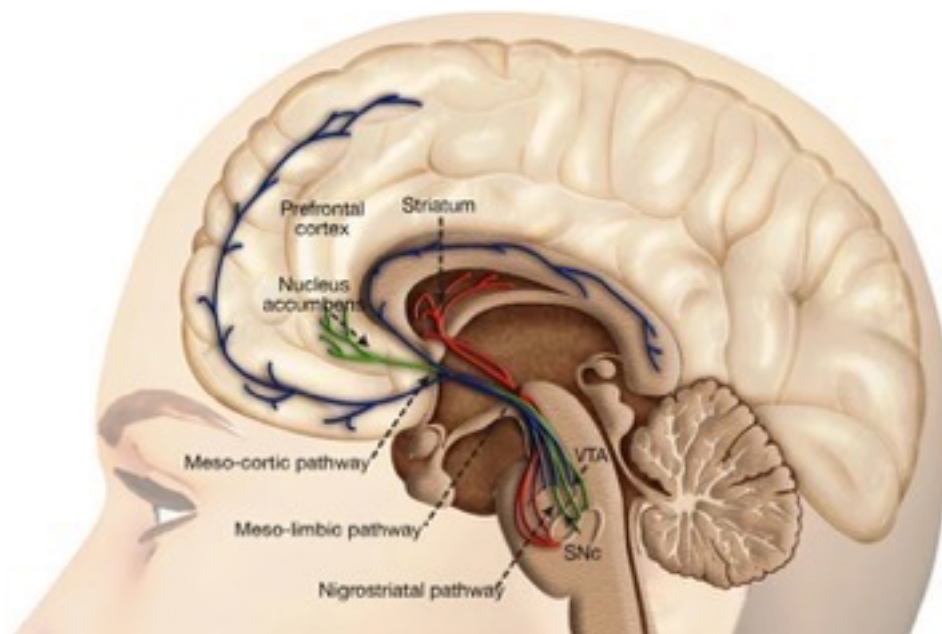


Figura 10. Sistema dopaminergico, la via mesocortica (blu) e mesolimbica (rossa) che passano attraverso l'area tegmentale ventrale sono coinvolte nell'origine dei sintomi psicotici positivi, e la via nigrostriatale, che origina dalla substantia nigra e proietta allo striato dorsale, implicata nel controllo volontario del movimento (Fonte: Arias-Carrión et al., 2014).

Nel 1991 Davis e colleghi hanno proposto una teoria basata sull'idea che la schizofrenia sia caratterizzata da una **riduzione della trasmissione di dopamina a livello frontale**, responsabile della *sintomatologia negativa* (ipostimolazione del recettore D1) e da **un'eccessiva trasmissione di dopamina a livello striatale** responsabile della *sintomatologia positiva* (iperstimolazione del recettore D2) (**Figura 11**). Un'altra interessante teoria contemporanea è basata sull'ipotesi che il sistema dopaminergico *mesolimbico*

sia implicato nell'attribuzione di salienza che modula l'attenzione ed influenza le azioni (Berridge e Robinson, 1998) giocando un ruolo nella motivazione dell'azione. Questa osservazione ha portato Kapur, nel 2003, a formulare l'ipotesi della *salienza aberrante* la quale implica che la normale attribuzione di salienza sia alterata dall'eccesso di dopamina, che determina una rilevanza aberrante anche in assenza di stimoli nei pazienti schizofrenici.

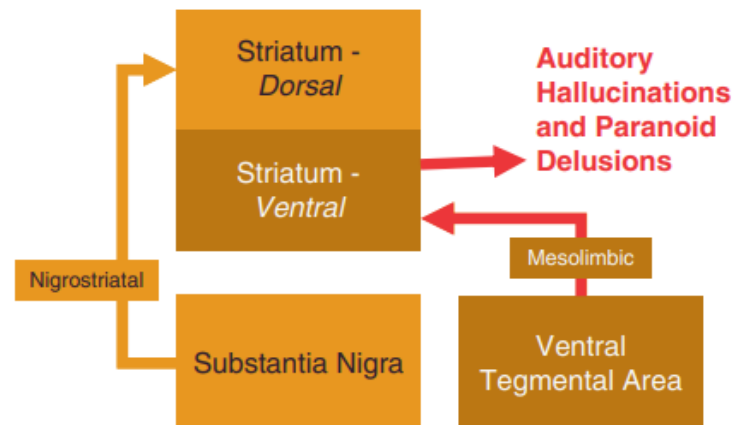


Figura 11. La teoria dopaminergica ipotizza un'iperattivazione della via mesolimbica. La via mesolimbica proietta dall'area tegmentale ventrale (VTA) allo striato ventrale. Lo striato dorsale è innervato invece dalla substantia nigra attraverso la via nigrostriatale e non sembra influenzato da questa iperattività dopaminergica (Fonte: Stahl, 2018).

Studi successivi hanno dimostrato che la schizofrenia è un disturbo che coinvolge la disregolazione di più neurotrasmettitori, non solo la dopamina. È stata quindi proposta anche una **teoria glutammanergica** basata sull'idea che l'iperattività della dopamina sia una conseguenza della disregolazione del glutammato a livello prefrontale. Questa teoria suggerisce la presenza di un'ipoattività del recettore **NMDA** per il glutammato sugli interneuroni GABA nella corteccia prefrontale, che determina un'iperattivazione della segnalazione del glutammato a valle nell'area tegmentale ventrale (Stahl, 2018). Questa iperattivazione può provocare un eccesso di dopamina nello striato ventrale attraverso la via mesolimbica nell'area tegmentale ventrale e causare allucinazioni e deliri (**Figura 12**). A conferma di questa ipotesi farmaci anestetici come la *fenciclidina* (PCP) e la *ketamina*, che sono antagonisti dell'NMDA (con azione simile quindi ad un'ipofunzionalità del recettore) possono indurre allucinazioni visive, deliri paranoici e stati dissociativi (Stahl, 2018).

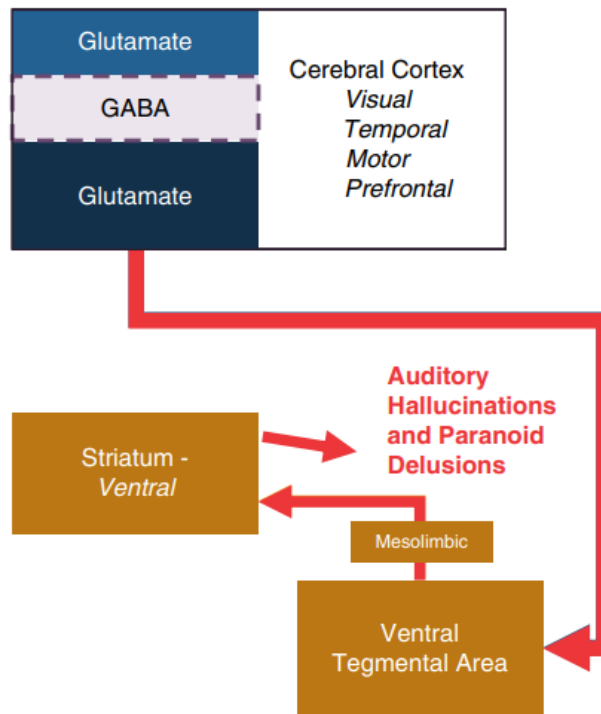


Figura 12. La teoria glutammanergica sostiene che i sintomi psicotici positivi possano originare da un'ipoattivazione del recettore NMDA sugli interneuroni GABA causando un'iperattivazione del segnale di glutammato nell'area tegmentale che può a sua volta provocare un eccesso di dopamina nello striato ventrale attraverso la via mesolimbica (Fonte: Stahl, 2018).

È stata infine proposta **l'ipotesi serotoninergica**, nata con l'osservazione che farmaci psicotici antagonisti del recettore **5HT2A** risultavano efficaci per il trattamento dei sintomi psicotici indotti dal morbo di Parkinson e da forme di demenza. I recettori 5HT2A sono attivati dalla *serotonina* e rilasciano *glutammato*. La psicosi, in questo caso, sarebbe indotta da un aumento del rilascio di serotonina che attiva il recettore 5HT2A, oppure da un aumento dell'espressione di questi recettori: entrambe queste due opzioni determinano un aumento del rilascio di glutammato nell'*area tegmentale ventrale*, che può determinare un'attivazione della *via mesolimbica* con conseguente eccesso di dopamina nello *striato ventrale* (**Figura 13**). A conferma di questa ipotesi, l'assunzione di allucinogeni o droghe come la *dietilamide dell'acido lisergico* (LSD) e la *psilocibina*, agonisti del recettore 5-HT2A, provoca allucinazioni visive e deliri (Stahl, 2018).

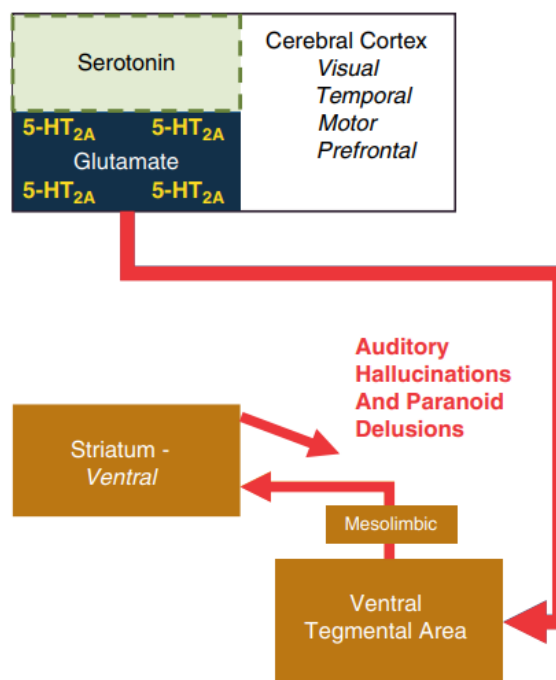


Figura 13. Teoria serotoninergica basata sulla presenza di un eccesso di serotonina che attiva i recettori 5HT_{2A} oppure ad un'eccessiva espressione di questi ultimi. Questo causa un aumento del glutammato nell'area tegmentale ventrale che può attivare la via mesolimbica determinando un eccesso di dopamina nello striato ventrale (Fonte: Stahl, 2018).

Il coinvolgimento di questi tre circuiti nel causare sintomi psicotici potrebbe essere diverso a seconda che essi insorgano a seguito di un **disturbo psichiatrico** o che siano secondari ad un **disturbo neurologico**, come nel caso del Parkinson e della demenza. I sintomi psicotici legati a queste due categorie di disturbi non sono infatti identici: la schizofrenia è caratterizzata soprattutto da *allucinazioni uditive* e *deliri paranoici*, mentre i sintomi psicotici associati al morbo di Parkinson e demenza sono *allucinazioni visive* e *deliri di persecuzione e gelosia*. Inoltre, è stato osservato che i sintomi psicotici secondari a patologie neurologiche migliorano se trattati con *pimavanserina*, un farmaco che agisce a livello serotoninergico come antagonista del recettore 5HT_{2A}, ma senza un'azione dopaminergica sul recettore D₂. Tali osservazioni suggeriscono un coinvolgimento più robusto del sistema serotoninergico nella psicosi associata al morbo di Parkinson e alla demenza rispetto a quanto avviene nella schizofrenia (Stahl, 2018). Queste evidenze dimostrano quindi che i sintomi psicotici causati da disturbi neurologici o psichiatrici non solo sono diversi tra loro (allucinazioni uditive e deliri paranoici nella schizofrenia, e allucinazioni visive e deliri

persecutori e di gelosia nei disturbi neurologici), ma anche che le due diverse cause dei sintomi potrebbero implicare differenti neurotrasmettitori e reti neurali (riassumibili nel binomio schizofrenia-dopamina da un lato e Parkinson/demenza-serotonina dall'altro) (Stahl, 2018).

CAPITOLO 5: IPOTESI DI CROW

5.1 Paradosso di Huxby

Il tasso di *prevalenza* della schizofrenia è di circa l'1% e, come ribadito in precedenza, questo dato si mantiene stabile nelle diverse culture e nel tempo, superando un semplice effetto dato da una mutazione casuale (Brune, 2004). Attorno alla stabilità di questi dati si crea però un paradosso: questa percentuale di prevalenza si mantiene stabile nonostante sia stato ampiamente accertato che la *fecondità* dei pazienti con schizofrenia sia notevolmente ridotta (di circa il 50% rispetto agli individui sani) (Crow, 1997). Ma perché la schizofrenia continua ad essere presente con un'incidenza così stabile, nonostante questa ridotta capacità riproduttiva? Secondo la teoria dell'evoluzione (Darwin, 1859), il processo di selezione naturale preserva le varianti genetiche associate alla sopravvivenza e al vantaggio riproduttivo, mentre quelle associate ad una compromissione della forma fisica o che causano uno svantaggio vengono eliminate dal *pool* genetico. Perché allora la selezione naturale permetterebbe la persistenza, nel genoma umano, di geni che aumentano la probabilità di soffrire di schizofrenia, nonostante questo svantaggio riproduttivo?

Le teorie del neurosviluppo analizzate in precedenza, che individuano la causa della schizofrenia in un'alterazione dei normali processi di sviluppo, come la *mielinizzazione* (Weinberger, 1986), la *potatura sinaptica* (Feinberg, 1983) o *l'instaurazione di connessioni cortico-corticali* (Randall, 1983), hanno difficoltà a spiegare perché questo disturbo dovrebbe continuare a verificarsi a tassi pressoché costanti in popolazioni diverse.

Un'ipotesi proposta per spiegare la persistenza di questa patologia, nonostante lo svantaggio riproduttivo, è che i geni coinvolti nella schizofrenia trasmettano vantaggi indispensabili per la *sopravvivenza* (come per esempio la presenza di un gene pleiotropico che manifesti più effetti fenotipici distinti), tale per cui sia necessario conservare questi geni nel patrimonio genetico umano.

Negli ultimi 40 anni sono state proposte diverse ipotesi sulla schizofrenia, le principali sono state riassunte nel capitolo precedente - tra cui, il modello del neurosviluppo, della disconnettività, i modelli genetici- ma nessuno di questi fornisce una spiegazione esaustiva al paradosso sopra citato. Un'ipotesi molto interessante che individua una possibile spiegazione a questo enigma evolutivo è quella fornita dallo psichiatra inglese Timothy John Crow (1997, 2000), secondo cui la schizofrenia rappresenta un compromesso dell'evoluzione per la '*socialità umana*'. In particolare, in una serie di articoli, che verranno esposti più avanti, Crow ha messo in relazione la schizofrenia con l'evoluzione del *linguaggio e lo sviluppo dell'asimmetria cerebrale*.

Prima di Crow, il biologo e genetista inglese Huxley (1964) propose un'interpretazione a questo enigma evolutivo ipotizzando che i geni associati alla schizofrenia negli individui *omozigoti* determinerebbero una maggiore probabilità di sviluppare tale disturbo ma consentirebbero contemporaneamente ai *portatori eterozigoti* (sani) di avere un vantaggio riproduttivo o di sopravvivenza, ad esempio essere più resistenti alle malattie infettive. Questi geni, quindi, se da un lato aumentano la vulnerabilità allo sviluppo di un disturbo psichiatrico, dall'altro conferirebbero effetti benefici in altri domini, in modo analogo a quanto avviene nel caso *dell'anemia falciforme*, in cui i portatori *eterozigoti* presentano un grande vantaggio poiché sono maggiormente protetti contro la malaria. Basandosi su questa ipotesi, Erlenmeyer-Kimling (1968), in uno studio retrospettivo, ha scoperto che il *tasso di mortalità* della progenie femminile di pazienti schizofrenici (dalla nascita all'età di 15 anni) era significativamente inferiore rispetto alla progenie di individui sani. In un altro studio Carter e Watts (1971) hanno osservato un ridotto tasso di infezioni virali, di incidenti e una maggiore fertilità nei parenti di primo grado di pazienti affetti da schizofrenia.

5.2 Ipotesi di Crow

5.2.1 Passaggio da una diagnosi categoriale ad una diagnosi dimensionale

Come primo punto fondamentale del pensiero di Crow (1997), egli propone il passaggio da una diagnosi di tipo *categoriale*, ovvero dicotomica, ad una dimensionale, ed una rappresentazione delle psicosi funzionali attraverso un *doppio continuum*: uno che vede ai due estremi il *disturbo bipolare* e il *disturbo schizofrenico*, ed un *continuum* che si sviluppa dal polo della *normalità* al polo *psicotico* patologico. Da un lato, quindi, i disturbi psicotici sono descritti più accuratamente come "*dimensioni della variazione*", piuttosto che come entità categoriche distinte, e dall'altro lato possono sorgere stati psicotici ai confini dei tratti della personalità (Crow, 1997). Questa ipotesi *dimensionale* implicherebbe l'interpretazione del disturbo come *componente intrinseca all'individuo*, come un estremo della variazione all'interno della popolazione. Ci sono diverse prove a sostegno di questa teoria: numerosi studi sulla presenza di sintomi psicotici in popolazioni non cliniche hanno confermato che le differenze fenotipiche tra pazienti e non pazienti sono quantitative piuttosto che qualitative (Verdoux, 1999).

5.2.2 Evento di speciazione

Crow nel suo articolo del 1997 cita l'esperimento svolto *dall'Organizzazione Mondiale della Sanità 'Ten Country Study of Incidence'* (Jablensky et al., 1992), in cui si è indagata l'incidenza della schizofrenia in popolazioni di culture diverse (come Giappone, India, Nord Europa e Hawaii), analizzando le diagnosi effettuate nei principali centri in cui si presentavano individui che manifestano per la prima volta *sintomi psicotici*. Le diagnosi venivano svolte con interviste standardizzate, usando criteri ***diagnostici più ampi*** o ***criteri più restringenti***. Si è osservato che, con una definizione più ampia si riscontravano differenze maggiori e significative nella prevalenza della schizofrenia nelle diverse popolazioni, mentre utilizzando criteri più restringenti (in particolare delineati dalla presenza di sintomi di primo rango) tali differenze risultavano notevolmente

inferiori e non significative. Questo dato, è stato interpretato da Crow come una prova del fatto che l'incidenza sia costante tra le popolazioni, in quanto se ci fossero reali differenze di incidenza ci si aspetterebbe che, applicando criteri più restrittivi, le differenze diventino maggiori, invece quello che si è osservato è che la varianza si riduceva (**Figura 14**). Le differenze che emergevano con i criteri diagnostici più ampi deriverebbero dai diversi livelli ai quali viene tracciata la soglia per la diagnosi (Crow, 1997).

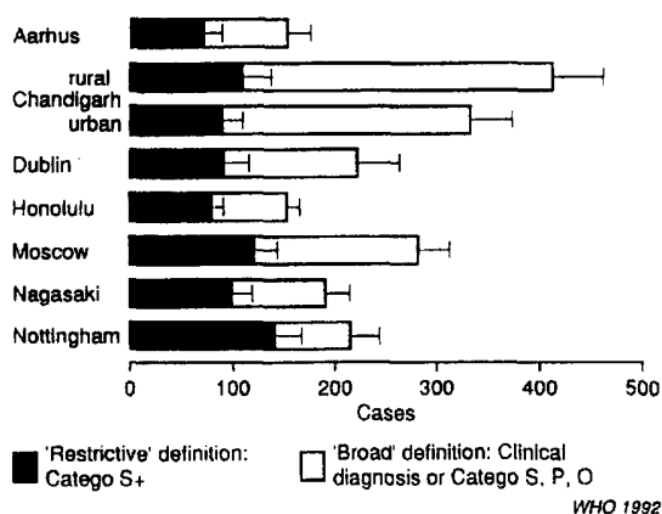


Figura 14. 'Ten Country Study' dell'OMS: incidenza della schizofrenia in sette centri collocati in paesi culturalmente diversi, secondo definizioni ampie (righe bianche) e restrittive (righe nere) (Fonte: Jablensky et al., 1992).

Secondo Crow, la stabile incidenza della schizofrenia suggerisce che essa sia *indipendente dall'ambiente*, e che sia associata piuttosto ad *un'alterazione genetica*. Seguendo il ragionamento di Crow, se la schizofrenia è una patologia esclusivamente umana e se presenta un'incidenza simile tra popolazioni culturalmente diverse, allora è ragionevole pensare che l'alterazione genetica alla base della schizofrenia debba essere avvenuta prima della separazione delle diverse popolazioni. Se si considera, inoltre, che la schizofrenia, con essenzialmente le medesime caratteristiche, è presente nella popolazione aborigena australiana che si isolò dal resto dell'uomo moderno almeno 50-000 anni fa (Crow, 1997), è opportuno attribuire l'insorgenza di questa alterazione nel passaggio evolutivo che ha portato le grandi scimmie ad evolversi come *Homo Sapiens* (quindi tra 137.000 e 250.000 anni fa). Inoltre, essendo la schizofrenia un disturbo esclusivo dell'essere umano, allora ne consegue che probabilmente

sarà legato ad una capacità specifica e fondamentale per la nostra specie, come il *linguaggio*. I geni associati alla schizofrenia vanno quindi ricercati all'interno di quell'1.5% delle coppie di basi nel genoma che differisce tra scimpanzé e umani.

Questo cambiamento genetico, che avvenne migliaia di anni fa, può essere considerato l'evento che ha portato alla formazione della specie umana, ovvero ***l'evento di speciazione***, che secondo Crow (1997) presumibilmente deve essere in qualche modo legato alla capacità, caratteristica dell'uomo, di *comunicare*. Inoltre, tale variazione genetica che conferisce una predisposizione a sviluppare la schizofrenia, non riguarda una frazione della popolazione in quanto altrimenti non la ritroveremmo in popolazioni che sono state distanti per migliaia di anni. Se così fosse, infatti, per effetto delle variazioni genetiche casuali (deriva genetica) tra le popolazioni si sarebbe 'estinta'. Questa alterazione permea quindi l'intera razza umana.

Continuando con il ragionamento di Crow (1997) se quindi tale disturbo è ancora tutt'oggi presente in maniera simile all'interno delle diverse popolazioni, deve necessariamente essere associato ad un vantaggio importante e fondamentale per l'essere umano. Tale vantaggio non riguarderà sicuramente i malati, e nemmeno solamente i familiari dei pazienti schizofrenici, in quanto come abbiamo visto, permea l'intera popolazione umana, e non una parte di essa. Di conseguenza, quale funzione/vantaggio potrebbe permeare tutta la popolazione umana, essere estremamente specifico per questa categoria di esseri viventi ed essere comparso con il moderno *Homo sapiens*? Appare logico pensare che sia proprio il ***linguaggio*** la funzione/vantaggio di cui stiamo parlando, fondamentalmente associato alla variazione genetica che determina un aumentato rischio di sviluppare la schizofrenia. Secondo Crow è, infatti, proprio il linguaggio *l'evento di speciazione* che ha permesso all'uomo di evolversi come specie, grazie ad un cambiamento genetico avvenuto da 150 a 200.000 anni fa, che ha consentito di sviluppare un'***asimmetria emisferica*** nell'essere umano che a differenza delle scimmie, ha permesso alla nostra specie di sviluppare una funzione critica per la sua evoluzione. La schizofrenia sarebbe quindi legata ad un gene coinvolto in una funzione talmente importante per l'uomo da dover essere mantenuto anche a discapito di questo '*prezzo da pagare*', ovvero che

l'1% della popolazione sviluppi tale disturbo. Questo gene sarebbe coinvolto nell'evento di speciazione, e avrebbe consentito l'evoluzione della specie umana rispetto alle scimmie attraverso una specializzazione dell'emisfero sinistro ed un'asimmetria del cervello tale da consentire di sviluppare una funzione fondamentale: il linguaggio. Risiederebbe proprio qui, infatti, la causa della schizofrenia, individuata da Crow in un fallimento del normale processo di specializzazione dell'emisfero sinistro per il linguaggio.

Una conferma a questa teoria, ed in particolare, alla presenza di una ridotta asimmetria nel cervello dei pazienti schizofrenici, arriva dalle osservazioni delle alterazioni cerebrali di questi pazienti che abbiamo visto nei capitoli precedenti. Prima fra tutte, l'alterazione nell'asimmetria cerebrale nota come 'petalia', che come abbiamo visto, è data una maggiore estensione del *planum temporale* nell'emisfero sinistro, e della protusione frontale nell'emisfero destro (**Figura 15**) che risulta ridotta nei soggetti schizofrenici.

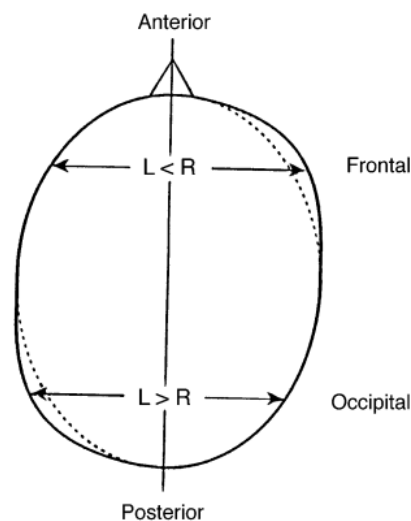


Figura 15. Asimmetria presente nel cervello della maggior parte degli individui sani caratterizzata da una maggior protusione dell'emisfero sinistro posteriormente, a livello del *planum temporale*, ed una maggior protusione frontale nell'emisfero destro (Crow, 1997).

5.2.3 Locus nei cromosomi X-Y

Il modello proposto da Crow, inoltre, fornisce delle spiegazioni del perché esistano delle *differenze sessuali* nella prevalenza di questo disturbo. Partendo dall'osservazione delle differenze nell'*asimmetria* dei cervelli appartenenti ai due

sessi, per cui gli uomini presentano una maggiore asimmetria cerebrale (Bear et al., 1986), hanno maggiori probabilità di essere mancini (McManus, 1991), e della maggiore fluency verbale delle donne contro una maggiore capacità spaziale degli uomini (Maccoby e Jacklin, 1975; McGlone, 1980; Halpern, 1992), Crow ipotizza che sia proprio la differenza nell'asimmetria tra i due sessi la causa della diversa prevalenza della schizofrenia nei due generi (Crow, 1997).

Date queste premesse, un possibile *locus* per il gene o fattore che permetterebbe lo svilupparsi di questa asimmetria viene individuato da Crow nei *cromosomi sessuali X-Y* (Crow, 1997). A conferma di questa ipotesi, si è osservato, infatti, che nei casi di *aneuploidie* dei cromosomi sessuali sono presenti menomazioni emisferiche: donne con *sindrome di Turner* (solo un cromosoma X) presentano deficit nell'*emisfero destro* (non verbale), mentre individui con *sindrome di Klinefelterin-XXY* e *sindrome XXX* (con una X in più) manifestano deficit a livello dell'*emisfero sinistro* (verbale). Questo suggerirebbe la presenza sul cromosoma X di un gene determinante per l'asimmetria emisferica. Tuttavia, il fatto che i maschi (XY) con un solo cromosoma X non siano comparabili con gli individui affetti da *sindrome di Turner* dimostra che deve esserci un gene, con un effetto sull'asimmetria cerebrale comparabile a quello del cromosoma X, posizionato anche sul cromosoma Y (Crow, 1989, 1997).

Uno dei candidati genetici che Crow propone è la *protocaderina 11X/Y*: durante l'evoluzione umana, si è verificata una *traslocazione*, in particolare una duplicazione, di alcune sequenze contigue di 3.5 Mb (Mega basi, 3.5 milioni di basi azotate) dal *cromosoma X* al *cromosoma Y*: il blocco duplicato ha subito poi una divisione a causa di *un'inversione paracentrica* (Schwartz et al., 1998; Skaletsky et al., 2003) ottenendo così due blocchi di sequenze che costituiscono una *regione di omologia* tra le sequenze sul braccio corto del *cromosoma Y* (*Yp11.2*) e una regione sul braccio lungo del *cromosoma X* (*Xq21.3*) esclusivamente nell'uomo (Pagina et al., 1984; Lambson et al., 1992; Sargent et al., 1996) (**Figura 16**). I geni all'interno di questa regione sono quindi presenti su entrambi i cromosomi X e Y nell'*Homo sapiens*, ma solo sul cromosoma X nei primati e in tutti gli altri mammiferi. Quindi, questo cambiamento risulta particolarmente interessante tenendo conto di quanto affermato prima nel

modello proposto da Crow. In particolare, dei due geni espressi all'interno della regione di omologia, il gene della *protocaderina* (PCDH11X e PCDH11Y) è di particolare interesse sia in quanto presenta un alto livello di espressione nel cervello di feti ed adulti (Yoshida e Sugano, 1999; Blanco et al., 2000) sia perché le proteine codificate da questi geni sembrano svolgere un ruolo nella *comunicazione intercellulare*, agendo probabilmente come fattori di guida assonale e influenzando la *connettività* della corteccia cerebrale (Williams, 2006). La particolare storia evolutiva di questi geni, la loro posizione sui cromosomi sessuali e la loro espressione nel cervello fa sì che essi siano dei perfetti candidati per l'ipotesi di Crow.

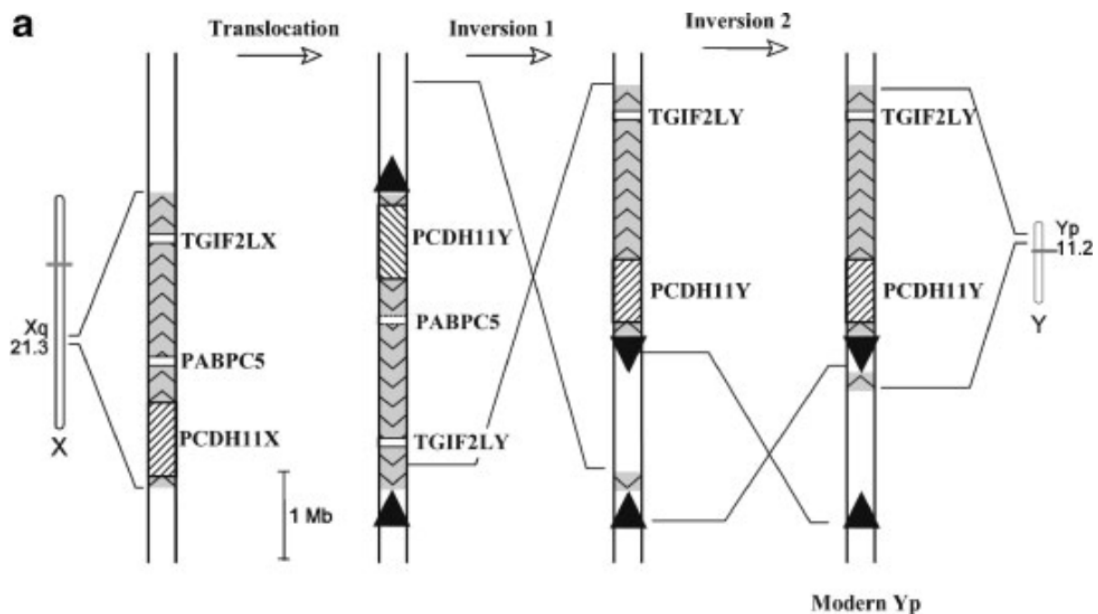


Figura 16. Traslocazione e successiva inversione paracentrica di circa 3.5 Mb di sequenza da Xq21.3 a Yp11.2 durante l'evoluzione dell'ominide. Dei tre geni (TGIFLX, PABPC5 e PCDH11X) presenti nella regione omologa Xq21.3 solo due (TGIFLY e PCDH11Y) sono presenti su Yp11.2. La regione è stata inizialmente duplicata e trasferita dal cromosoma X al cromosoma Y (traslocazione), una successiva inversione paracentrica ha diviso in due le aree di omologia in Y e una seconda inversione ha invertito l'orientamento della regione omologa più piccola (Fonte: Priddle et al., 2013).

5.2.4 Organizzazione del linguaggio e fallimento di lateralizzazione

Crow ha ipotizzato che nel linguaggio ci siano aspetti sia *temporali* che *spaziali*, e che essi siano segregati nei due diversi emisferi: attraverso la loro interazione avverrebbe il processo linguistico (Crow, 1997). Appare quindi fondamentale la

lateralizzazione e *l'interazione* tra i due emisferi affinché il linguaggio si sviluppi in modo ottimale. Secondo Crow, questo processo linguistico prevede anche un coinvolgimento della *memoria di lavoro* e delle strutture che la compongono: il **loop fonologico** (all'interno del quale sono conservate per pochi secondi le informazioni acustiche codificate), il **taccuino visuo-spaziale** (necessario al recupero di informazioni spaziali) e **l'esecutivo centrale** (per l'integrazione e il controllo delle altre due componenti) (Gathercole e Baddeley, 1993). In particolare, la componente *temporale* del *loop fonologico*, che rappresenta l'assemblaggio delle componenti lessicali e sintattiche della frase, sarebbe rappresentata nell'*emisfero dominante* (sinistro): questo perché, basandosi sulle osservazioni di Ringo e colleghi (1994) a proposito della fisiologia e delle limitazioni legate alla trasmissione callosa, nell'interazione tra i due emisferi è presente un ritardo di circa 25 ms per la trasmissione attraverso il corpo calloso. Questo limite viene evitato se le componenti neurali necessarie per svolgere la funzione si trovano all'interno di uno stesso emisfero. La *componente spaziale*, che rappresenta l'espressione fonetica, sarebbe invece rappresentata nell'*emisfero non dominante* (destra). L'*esecutivo centrale*, che deve interagire con entrambe le componenti e ordinare le parole nelle frasi, secondo Crow si troverebbe nell'*emisfero dominante* (Crow, 1997). Si può postulare, quindi, che il *focus* determinante (una sequenza organizzata temporalmente) sia localizzato nell'*emisfero dominante*, ma che questa sequenza abbia anche accesso, tramite fibre commissurali, a contenuti neurali nell'altro emisfero. Appare quindi fondamentale l'interazione tra i due emisferi perché il linguaggio e la comunicazione avvengano in maniera ottimale. L'ipotesi che formula Crow è che la lateralizzazione emisferica, caratteristica dell'*Homo Sapiens*, abbia consentito la suddivisione e specializzazione dei due emisferi, con '*pensiero*' e *pianificazione* a destra, mediato dalla componente spaziale o fonetica, e la *generazione del discorso*, permessa dalla componente fonologica o logica, a sinistra, in particolare nell'*area di Broca* e nella *corteccia associativa dorso-laterale*.

Come risultato del cambiamento genetico evolutivo, ipotizzato da Crow, alcuni processi neurali strettamente legati al linguaggio sono stati confinati in un

emisfero, in modo tale da rendere l'elaborazione linguistica più rapida ed efficiente, mantenendo comunque connessioni nell'emisfero non dominante. Crow suppone, infatti, che a causa della asincronia nello sviluppo dei due emisferi, nel cervello sano le connessioni callose tra i due siano leggermente differenti e che questo porti, in condizioni di sviluppo tipico, ad una differenziazione della funzione (Crow, 1997). Sarebbe proprio questo processo di lateralizzazione a fallire nei pazienti schizofrenici.

Crow riprende la teoria formulata da Nasrallah (1985), secondo cui nel cervello di un individuo sano l'interazione tra i due emisferi consente l'*inibizione* della consapevolezza della parte di coscienza emisferica verbalmente espressiva (di solito la sinistra), dalla ricezione di pensieri, intenzioni e sentimenti dall'altro lato della coscienza (destra). Secondo Nasrallah proprio questa inibizione sarebbe alterata nei pazienti schizofrenici, tale per cui l'emisfero sinistro diventa consapevole di ricevere pensieri ed intenzioni, percependoli ed interpretandoli come '*esterni*' quando invece provengono dall'emisfero destro. Questo fallimento nell'integrazione emisferica spiegherebbe anche i sintomi di *primo rango* (credere che le proprie azioni e i propri pensieri siano controllati dall'esterno, eco del pensiero, voci che discutono o commentano le proprie azioni, percepire che i pensieri siano stati rimossi dalla propria testa o che alcuni pensieri vi siano inseriti dall'esterno, trasmissione del pensiero).

Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che nel cervello sano è presente un'attivazione del *giro temporale superiore*, corrispondente all'*area di Wernicke*, in compiti di ascolto della lingua parlata, mentre quando il soggetto deve autogenerare un discorso si osserva un'*inibizione* di tale area (Crow, 1997). Prove a sostegno dell'ipotesi di Crow e di Nasrallah vengono individuate da Crow negli studi di Frith e colleghi (1995) con l'utilizzo della *PET (Tomografia ad Emissione di Positroni)*: i risultati hanno individuato un'anomalia nella capacità dei pazienti schizofrenici di inibire l'attivazione del *giro temporale superiore* durante la generazione dei verbi rispetto ai partecipanti di controllo. Questo processo di inibizione sembrerebbe essere critico per distinguere i suoni vocalici autogenerati dall'ascolto della lingua proveniente dall'esterno. Tale evidenza

porterebbe a pensare che effettivamente l'*automonitoraggio* sia compromesso in questo disturbo.

Nel contesto della presente ipotesi, i *sintomi di primo grado* assumono un nuovo significato. In particolare le *allucinazioni uditive*, uno dei sintomi cardine della schizofrenia (allucinazioni di suoni musicali o non linguistici sono più rare), possono, infatti, essere interpretati come riflesso di un'interruzione della normale *connessione transcallosale* tra i due emisferi, impedendo quindi una corretta comunicazione e scambio tra i due, e producendo una tempistica imprecisa tra la componente *logica* e *fonetica* del linguaggio. In altre parole, i sintomi schizofrenici emergono quando, durante la prima età adulta, il processo normale di lateralizzazione fallisce (Crow, 1997). In questo modo nel cervello dei pazienti schizofrenici viene meno la tipica inibizione dell'emisfero dominante, con una contemporanea attivazione di entrambi gli emisferi che porterebbe l'emisfero sinistro ad interpretare gli *engrammi neurali* (tracce, memorie nel cervello) di pensieri e piani d'azione autogenerati dall'emisfero destro come discorso percepito, un discorso esterno all'individuo, elementi estranei ed influenzati dall'ambiente, pensieri propri pronunciati ad alta voce e quindi 'rubati' dalla sua mente o voci che commentano le proprie azioni. Secondo questa logica, Crow riesce a dare un'interpretazione non solo alle *allucinazioni uditive*, ma anche ai *deliri* che potrebbero essere indotti da un *deficit* del processo meta-linguistico, in quanto provocati da un'alterazione patologica del *significato* e del *valore simbolico* delle parole. Il linguaggio è infatti fondamentale per il pensiero, ed è quindi logico pensare che un *deficit* linguistico abbia delle ripercussioni anche sulla capacità di pensiero, con idee, interpretazioni e pensieri deliranti.

In quest'ottica, anche sintomi negativi strettamente legati al linguaggio come la *povertà linguistica*, possono essere intesi facilmente come una riduzione della *fluidità verbale* causata da un *deficit* linguistico. Infine, Crow propone una possibile interpretazione anche per la sintomatologia negativa che non sembra essere apparentemente legata al linguaggio: ponendo il linguaggio al centro di tutte le capacità cognitive, non solo della produzione e comprensione linguistica, ma come elemento essenziale che permette lo sviluppo di tutte le altre capacità e che ci distingue dalle altre specie. Seguendo questo ragionamento,

l'appiattimento affettivo, ad esempio, viene interpretato da Crow come una perdita del *significato* simbolico ed *affettivo*. In questo modo, tutte le principali funzioni cognitive si sarebbero evolute nell'uomo grazie a questa lateralizzazione del processo linguistico, e farebbero parte tutte del 'sistema linguistico', risultando pertanto compromesse da una sua alterazione.

L'ipotesi di Crow risulta, ad oggi, uno dei modelli più completi tra quelli proposti per la comprensione della schizofrenia, in quanto fornisce un'interpretazione di tutte le principali caratteristiche di questo disturbo ed una spiegazione dei numerosi enigmi che aleggiano attorno ad esso. Questa teoria si colloca tra quei modelli '*ampi*' che tentano di fornire una spiegazione generale e completa di tutti gli aspetti del disturbo. Come abbiamo visto, questo modello fornisce infatti spiegazioni relative (a) al paradosso nella presenza di una costante prevalenza della schizofrenia in tutte le popolazioni nonostante una ridotta fertilità di questi pazienti, (b) al perché esista una differenza nella prevalenza tra i due sessi, (c) al perché sia un disturbo caratteristico solo dell'uomo e difficilmente replicabile nei modelli animali, (d) alla possibile interpretazione genetica ed evolutiva, (e) alla sintomatologia sia negativa che positiva.

CAPITOLO 6: LA RICERCA

6.1 Obiettivi

Partendo dall'ipotesi di Crow, che risulta essere, ad oggi, il modello più completo per comprendere la schizofrenia, abbiamo definito un progetto di ricerca che prevede come obiettivo principale quello di testare l'ipotesi di Crow sulla presenza di un'alterata dominanza emisferica per il linguaggio nei pazienti schizofrenici, e in particolare in quei pazienti che presentano allucinazioni uditive. Siamo andati quindi ad analizzare le differenze che emergono tra pazienti schizofrenici e controlli sani a livello del *network* funzionale del linguaggio (noto come LN; Mantini et al., 2013) in condizione di riposo (*resting state*) attraverso l'uso della *risonanza magnetica funzionale* (fMRI). I dati di *risonanza magnetica funzionale* acquisiti in *resting state* consentono ai ricercatori di visualizzare l'*attività neuronale spontanea*, non influenzata da alterazioni dovute a stimoli e compito somministrato al soggetto. In questo modo è possibile definire l'architettura e l'organizzazione funzionale del cervello umano sia negli individui sani che in pazienti patologici, soprattutto in quelli che mostrano una scarsa collaborazione o difficoltà nello svolgimento di specifici compiti (anziani, bambini, individui con particolari patologie) (Fox, 2007). L'attività neuronale in *resting state* appare organizzata in *pattern* coerenti di attività che vengono definiti '*resting state network*' (Fox et al., 2007): in altre parole, queste fluttuazioni emodinamiche spontanee avvengono in maniera coerente ed organizzata definendo dei *network* tra regioni collegate a livello funzionale, che riflettono l'architettura funzionale sottostante del cervello (Biswal et al., 1995; Deco et al., 2011; Fox et al., 2007). Attraverso metodi come *l'analisi delle componenti indipendenti* (ICA) (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006) possiamo identificare questi *resting state network* (come il *Default Mode Network*, il *Fronto-Parietal Network* e il *Language Network*) che risultano replicabili nel tempo (Branco et al., 2018; Shehzad et al., 2009) e coerenti tra soggetti (Damoiseaux et al., 2006).

Come primo passo abbiamo effettuato un confronto tra il gruppo dei *controlli sani* (CS) e il *gruppo dei pazienti schizofrenici* (SCZ) senza distinzioni al suo interno; successivamente abbiamo suddiviso il gruppo dei pazienti in due sottogruppi: ***pazienti con allucinazioni uditive*** (SCZ-AVH, Auditory Verbal Hallucinations) e ***pazienti senza allucinazioni uditive*** (SCZ-nAVH, non-Auditory Verbal Hallucinations) ed effettuato i confronti tra questi campioni e i controlli. In particolare, ci aspettavamo che:

1. l'analisi tra CS e SCZ non mostrasse particolari alterazioni a livello di LN
2. Il confronto con il sottogruppo di pazienti con allucinazioni (sia rispetto a controlli sani, CS, sia rispetto all'altro sottogruppo di pazienti, caratterizzati dall'assenza di fenomeni allucinatori, SCZ-nAVH) mostrasse invece una differenza significativa nel *network funzionale del linguaggio* (LN), caratterizzata dalla presenza di un'attivazione controlaterale destra assente invece nei due gruppi di controllo (CS e SCZ-nAVH), a conferma della teoria di Crow.

Essendo, infatti, la schizofrenia un disturbo estremamente eterogeneo, l'analisi del campione completo di tutti i pazienti, senza effettuare distinzioni di alcun tipo al suo interno, non permetterebbe l'emergere di alcuna differenza tra il gruppo dei pazienti ed il gruppo dei controlli sani, in quanto la varianza tipica della SCZ andrebbe a mascherare le differenze all'interno del gruppo clinico, caratterizzato da un'estrema *eterogeneità* della sintomatologia al suo interno (ipotesi 1). Un risultato in questa direzione permetterebbe inoltre di spiegare parte della mancanza di omogeneità dei risultati ottenuti in studi precedenti, in cui non è sempre stato controllato il quadro sindromico prevalente mostrato dai pazienti SCZ. Andando invece a suddividere il gruppo dei pazienti in base alla sintomatologia, considerando un aspetto chiave della SCZ, ovvero il fenomeno allucinatorio, si andranno a costituire dei gruppi più omogenei, con una conseguente minore variabilità. Per questo motivo, in linea con l'ipotesi di Crow, ci si aspetta una differenza non solo tra controlli e pazienti con allucinazioni uditive, ma anche tra i due sottogruppi di pazienti così ottenuti. Inoltre, questo secondo confronto, tra pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive e pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive, permette di controllare un ulteriore aspetto,

spesso trascurato, ovvero il fatto che quando i dati funzionali ottenuti da un campione clinico che si sottopone a trattamento farmacologico continuativo vengono confrontati con quelli di adulti sani, non trattati farmacologicamente, parte delle differenze potrebbero dipendere dall'uso continuativo dei farmaci che caratterizza il solo gruppo clinico. Il confronto diretto tra due gruppi clinici che condividono diagnosi e trattamento farmacologico, ma si distinguono sostanzialmente per un sintomo prevalente (nel nostro caso la presenza di allucinazioni uditive) permette di ottenere una condizione ancora più controllata, in cui i pazienti schizofrenici senza allucinazioni possono fungere da nuovo 'gruppo di controllo' simile – per trattamenti, farmaci e condizioni – al gruppo dei pazienti con allucinazioni, ma da esso distinto per questa particolare caratteristica.

6.2 Metodo

6.2.1 Partecipanti

Nel presente studio sono stati utilizzati i dati fMRI messi a disposizione degli utenti nella piattaforma *Schiz-Connect* (<http://schizconnect.org>), un *database* virtuale pubblico per la ricerca e il *download* di dati di *neuroimmagine* su pazienti affetti da schizofrenia ed adulti sani, quali gruppo di controllo. La piattaforma *SchizConnect* integra in un unico sito dati di neuroimmagine provenienti da diversi *database* eterogenei, tra cui troviamo: *Functional Biomedical Informatics Research Network (FBIRN)*, *COINS (COBRE-Center of Biomedical Research Excellence-, MCIC)*, *XNAT Central*, *NUNDA* e *NU REDCap*. La presenza di dati provenienti da diversi *database* consente ai ricercatori di effettuare un'analisi di dati *multi-sito*, *multidimensionale* e *multimodale*, permettendo quindi di effettuare ricerche su larga scala con *set* di dati numerosi, che sarebbero altrimenti difficili da reperire.

Abbiamo quindi inserito all'interno di *SchizConnect* una 'query' (richiesta) specificando alcuni prerequisiti di base del campione che volevamo ottenere: (a) la disponibilità di immagini T1 di *risonanza magnetica strutturale* (MRI), (b)

immagini di *risonanza magnetica funzionale* (fMRI) in condizione di *resting state* con risonanza magnetica a 3 Tesla, sia per i controlli sani che per pazienti SCZ, (c) infine, abbiamo richiesto che per i pazienti fosse disponibile la *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al., 1987) per poter estrarre i dati delle sotto-scale P1 (deliri), P3 (allucinazioni), N1 (appiattimento affettivo) e N2 (ritiro emotivo) al fine di creare all'interno del campione dei pazienti due gruppi mutualmente escludentesi: **pazienti con allucinazioni uditive** e **pazienti senza allucinazioni**.

Tramite questa specifica *query* abbiamo, quindi, ottenuto un *set* di dati resi disponibili dal progetto *Center for Biomedical Research Excellence* (COBRE). In particolare, abbiamo ottenuto le immagini di 78 pazienti schizofrenici e 91 soggetti di controllo sani (tutti appartenenti al progetto COBRE). Il progetto COBRE comprende pazienti principalmente provenienti dall'*UNM Psychiatric Center* e dal *Raymond G. Murphy Veterans Affairs Medical Center*, e da altre cliniche psichiatriche nell'area metropolitana di *Albuquerque* (USA). I criteri per la selezione dei pazienti includevano la *diagnosi di schizofrenia*, *stabilità clinica* ed *età* compresa tra i 18 ei 65 anni di età. La diagnosi di ciascun paziente è stata confermata dalla valutazione di due diversi psichiatri tramite l'intervista clinica strutturata per i disturbi dell'asse I del DSM-IV (*Structured Clinical Interview, SCID*) (First et al., 1995). La stabilità diagnostica è stata valutata sia per i 3 mesi precedenti alla sperimentazione, sia nei giorni delle sessioni fMRI. I soggetti sani sono stati reclutati nello stesso luogo geografico (Albuquerque, USA) e sono stati sottoposti alla *SCID-Non Patient* per escludere la presenza di disturbi dell'Asse I (First et al., 1995): sono stati selezionati solo adulti senza un disturbo psichiatrico attuale o pregresso, trauma cranico (con perdita di coscienza superiore a 5 minuti), storia recente di abuso o dipendenza da sostanze, depressione o uso di antidepressivi negli ultimi 6 mesi, e storia di un disturbo psicotico in un parente di primo grado. I pazienti presentavano un livello di istruzione inferiore rispetto ai controlli sani. Tutti i soggetti coinvolti nel progetto COBRE hanno fornito il consenso informato in forma scritta. Tutti i dati sono stati scaricati mediante *COllaborative Informatics and Neuroimaging Suite Data Exchange* (COINS; <http://coins.mrn.org/dx>), e la raccolta dei dati è stata eseguita presso il *Mind*

Research Network e finanziata dal *Center of Biomedical Research Excellence (COBRE)*, previa concessione 5P20RR021938/P20GM103472 dall'NIH al Dr.Vince Calhoun.

Tutti i dati sono stati resi anonimi prima dell'accesso ad essi per proteggere la privacy dei partecipanti. I partecipanti dello studio non idonei per ulteriori analisi sono stati esclusi esaminando visivamente le immagini strutturali e di *resting state*. Il set di dati definitivo consisteva in 74 pazienti con schizofrenia e 91 partecipanti sani. Successivamente, abbiamo ritenuto opportuno procedere ad un appaiamento uno ad uno di ogni singolo paziente schizofrenico con un individuo del gruppo dei controlli sani, secondo criteri di *età* e *genere*, ottenendo un campione finale con 74 **individui di controllo sani** (CS), di cui 54 maschi e 20 femmine, con età compresa tra 18 e 65 anni (media 38.1 ± 12.4 anni) e 74 **pazienti schizofrenici** (SCZ), di cui 60 maschi e 14 femmine, con un'età compresa tra 19 anni e 64 anni (media 37.43 ± 14 anni; **Tabella 1**).

A partire dai 74 pazienti con schizofrenia, sono stati poi individuati due sottogruppi, costituiti tenendo conto di una caratteristica sindromica importante, la presenza o meno di allucinazioni uditive: sono stati quindi assegnati 37 pazienti al gruppo di **senza allucinazioni uditive** (nAVH) e 37 pazienti a quello **con allucinazioni uditive** (AVH). L'assegnazione a uno dei due sottogruppi è avvenuta in base ai seguenti criteri: presentare un punteggio >3 alla sottoscala P3 della PANSS, che valuta la presenza di allucinazioni uditive, oppure un valore ≥ 3.5 risultante dalla media tra il punteggio alla sotto-scala P1, che valuta la presenza di deliri, e la sottoscala P3, relativa alle allucinazioni (**Tabella 2**).

6.2.2 Acquisizione immagini

Tutte le immagini sono state acquisite utilizzando uno *scanner MR Siemens 3-Tesla* (Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) utilizzando una bobina principale a 12 canali (Aine, 2017). È stata ricavata un'immagine *eco-scout* a gradiente sagittale attraverso la linea mediana per ottenere delle 'fette' dell'immagine che fossero assiali, oblique e parallele alla linea della commissura

anteriore-posteriore (AC-PC). Sono state utilizzate fette oblique per ridurre al minimo l'artefatto di suscettibilità orbitofrontale (Deichmann et al., 2003).

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

http://schizconnect.org/uploads/data_instruction/pdf/2/COBRE_Scan_Information.pdf

6.2.3 Pre-processamento dei dati RM

I dati di risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono stati pre-processati per mezzo di una *pipeline automatizzata* sviluppata utilizzando lo *Statistical Parametric Mapping* (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>). Questa *pipeline* include la correzione degli artefatti di movimento, l'allineamento spaziale all'immagine di risonanza magnetica strutturale (sMRI), la correzione del campo di distorsione, la co-registrazione allo spazio standard e smoothing spaziale a 6 mm di FWHM (Mantini et al., 2013; Marino et al., 2019).

6.2.4 Elaborazione ed analisi del resting state

L'analisi dell'*attività neuronale spontanea* è stata eseguita per ciascun soggetto separatamente utilizzando l'**analisi spaziale delle componenti indipendenti (ICA)** sui dati di *resting state* per definire i *network* cerebrali (RSN) che mostrano un'attività indipendente dal compito. Questa tecnica è stata utilizzata, quindi, per

scomporre i dati fMRI in diverse componenti dal punto di vista **spaziale** (McKeown et al., 1998). Questa decomposizione consente di estrarre simultaneamente una varietà di *network* specifici del *resting state* e di separare tali effetti da altre modulazioni del segnale, come quelle indotte dal movimento della testa o da alterazioni fisiologiche, come la pulsazione cardiaca o la respirazione (Lowe, 1998).

La stima del numero di **componenti indipendenti** (CI) è stata eseguita utilizzando il *minimum description length criterion* (Calhoun et al., 2001). Dopo la riduzione della dimensionalità, le *componenti indipendenti* sono state calcolate utilizzando l'algoritmo *FastICA*, con un approccio di deflazione e di *hyperbolic tangent non-linearity* (tanh) (Esposito et al., 2005). Per ogni componente indipendente sono state estratte una *mappa spaziale*, che ha consentito di visualizzare, attraverso i *voxel*, l'intensità dell'attività cerebrale, ed una *serie temporale* associata, che ha consentito di visualizzare l'andamento temporale di tale attività (Mantini et al., 2007, 2009). Questi due valori (spaziale e temporale) esprimono la misura in cui un *voxel* viene modulato dall'attività di una specifica componente (McKeown et al., 1998). Per visualizzare i *voxel* che contribuiscono maggiormente ad una particolare componente, e per consentire un confronto tra i soggetti, la *mappa spaziale* è stata convertita in *z-score* sottraendo l'intensità media tra i *voxel* e dividendo la mappa risultante per la deviazione standard tra i *voxel*. Per selezionare la componente di interesse per il nostro studio, ovvero il *network del linguaggio* (LN), in ciascun soggetto e in ciascuna scansione, abbiamo utilizzato modelli spaziali di *resting state* del linguaggio provenienti da un precedente studio (Mantini et al., 2013). Nello specifico, le mappe spaziali che abbiamo estratto da ciascun singolo soggetto sono state correlate con i *template* di 14 *network* in *resting state*, tra cui anche LN, identificati dalle immagini di gruppo dello studio di Mantini e colleghi del 2013, definite nello spazio standard *Montreal Neurological Institute (MNI)*.

6.2.5 Differenze tra i gruppi

Prima di procedere alle analisi statistiche, per ciascun gruppo, a partire dalla mappa spaziale del singolo soggetto, sono state create le mappe di correlazione del *resting state* a livello di gruppo eseguendo un *one sample t-test a un campione*, utilizzando un'analisi di massa-univariata. Secondo questo approccio, ogni *voxel* rappresentato nell'immagine indica una correlazione significativa a livello di gruppo. Infine, per ridurre l'errore dei falsi positivi dato dai confronti multipli abbiamo corretto il livello di significatività (per più *voxel* coinvolti nell'analisi) tra mappe di correlazione dei *punteggi z* del singolo soggetto utilizzando la procedura *Benjamini Hochberg false discovery rate* (BH-FDR) (Benjamini e Hochberg, 1995). La soglia di significatività per la mappa di gruppo è stata impostata su $p < 0.01$, corretto con la procedura BH-FDR. Questo processo è stato effettuato separatamente per ciascun gruppo: controlli sani (CS), pazienti schizofrenici (SCZ), e successivamente, pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH) e pazienti schizofrenici senza allucinazioni (SCZ-nAVH).

Per quanto riguardava le analisi tra i gruppi, sono stati eseguiti two-sample *t-test* per testare le differenze nelle mappe spaziali relative a LN tra: (a) HC e SCZ, (b) HC e SCZ-nAVH, (c) HC e SCZ-AVH, e (d) SCZ-nAVH e SCZ-AVH.

6.3 Risultati

Come possiamo osservare nella **Tabella 1**, non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguardava l'*età* e il *rapporto maschi/femmine* tra il gruppo dei controlli sani (CS) e il gruppo di pazienti schizofrenici (SCZ).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche del gruppo di controllo (CS) e del gruppo clinico (SCZ).

	CS	SCZ	Statistiche
Numero	74	74	
Età (anni)	37.88 ± 12.69	37.43 ± 14.02	$t_{146} = 0.20, p = 0.83$
Range età (anni)	18-65	19-66	
Genere (M/F)	54/20	60/14	$\chi^2_1 = 1.37, p = 0.24$

Anche i due sottogruppi di SCZ, costituiti sulla base della presenza o meno di allucinazioni uditive, non presentavano differenze statisticamente significative per quanto riguardava l'età e il *rapporto maschi/femmine*, mentre la gravità delle allucinazioni (PANSS-P3) o della media di deliri e allucinazioni (PANSS – media P1/P3) risultava maggiore per il gruppo identificato come SCZ-AVH (**Tabella 2**).

Tabella 2. Caratteristiche demografiche, e quadri sindromici dei due sottogruppi clinici, caratterizzati dall'assenza (SCZ-nAVH) e dalla presenza (SCZ-AVH) di allucinazioni uditive.

	SCZ-nAVH	SCZ-AVH	Statistiche
Numero	37	37	
Età (anni)	36.92 ± 16.00	37.95 ± 11.92	$t_{72} = 0.31, p = 0.75$
Range età (anni)	19-66	22-64	
Genere (M/F)	32/5	28/9	$\chi^2_{1} = 1.41, p = 0.23$
PANSS – P3	1.78 ± 0.88	4.05 ± 0.99	$t_{72} = 10.42, p < 0.001$
PANSS – media P1/P3	2.05 ± 0.79	3.73 ± 0.83	$t_{72} = 8.92, p < 0.001$

Per quanto riguardava la prima analisi condotta, tra i controlli sani e il campione completo di pazienti SCZ, in **Figura 17** possiamo osservare le *mappe spaziali* di gruppo ottenute per i *controlli sani* (CS, rappresentate in blu, in alto) e le mappe di gruppo dei *pazienti schizofrenici* (SCZ, rappresentate in rosso, in centro). Come possiamo osservare, in entrambi i gruppi emerge il caratteristico *network* linguistico, formato da un circuito **fronto-temporo-parietale** sinistro, in particolare costituito dalle seguenti aree: parte posteriore del *giro temporale superiore* e del *giro temporale medio* (area di Wernicke), *giro di Heschl*, *giro precentrale*, *insula* posteriore e *lobo temporale anteriore*, *giro fusiforme*, *giro occipitale medio*, *giro frontale inferiore: pars triangularis, pars opercularis* (che costituiscono l'*area di Broca*, aree 44 e 45 di Brodmann) e *pars orbitalis, giro frontale medio*, e *giro frontale superiore* (Smith et al., 2009; Tie et al., 2014; Damoiseaux et al., 2006; Jackson et al., 2016; Price, 2012).

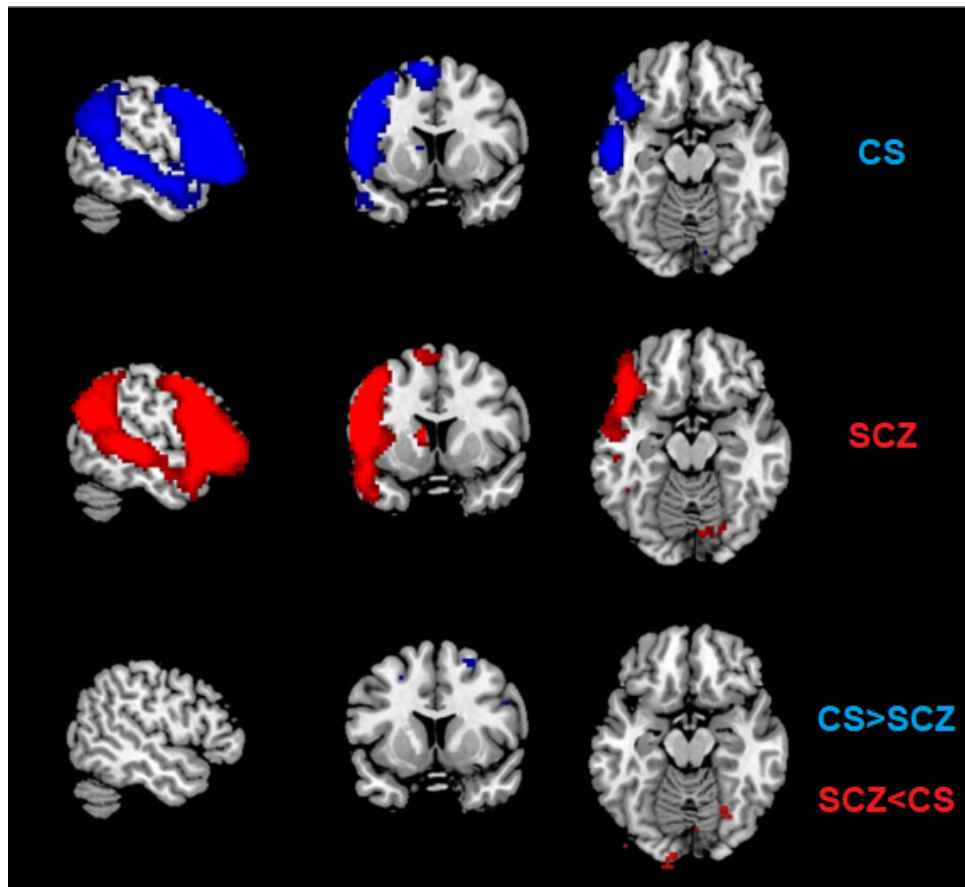


Figura 17. In alto: rappresentate in blu, le mappe fMRI di LN nei controlli sani (CS); in centro: rappresentate in rosso, le mappe fMRI di LN nei pazienti schizofrenici (SCZ); in basso: mappe statistiche di confronto tra controlli sani (CS) e pazienti schizofrenici (SCZ). In blu, con valori positivi, è rappresentata la connettività dei controlli sani non presente nei pazienti, in rosso, con valori negativi, è rappresentata la connettività dei pazienti non presente nei controlli sani.

Nella porzione in basso di **Figura 17** è presentata la mappa statistica di LN, che ha permesso di confrontare la connettività del gruppo dei *controlli sani* (CS) con quella dei *pazienti schizofrenici* (SCZ). Da questo confronto, come possiamo vedere, non emergono differenze significative tra i due gruppi.

In **Figura 18** troviamo invece rappresentato il primo confronto con i sottogruppi di pazienti, quello condotto tra CS e SCZ-nAVH (ovvero tra i due gruppi che riteniamo possano rappresentare un buon controllo, rispetto al sottogruppo critico di pazienti). È riportata in alto, in blu, l'immagine della mappa spaziale del gruppo dei *controlli sani* (CS), mentre troviamo rappresentata in centro, in verde, la mappa spaziale del sottogruppo dei pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH). Anche in questo caso è evidente per entrambi i gruppi il tipico *network* linguistico LN. Come per il confronto precedente, anche in questo

caso non emergono differenze significative tra i due gruppi, come possiamo osservare nella mappa statistica presentata in basso.

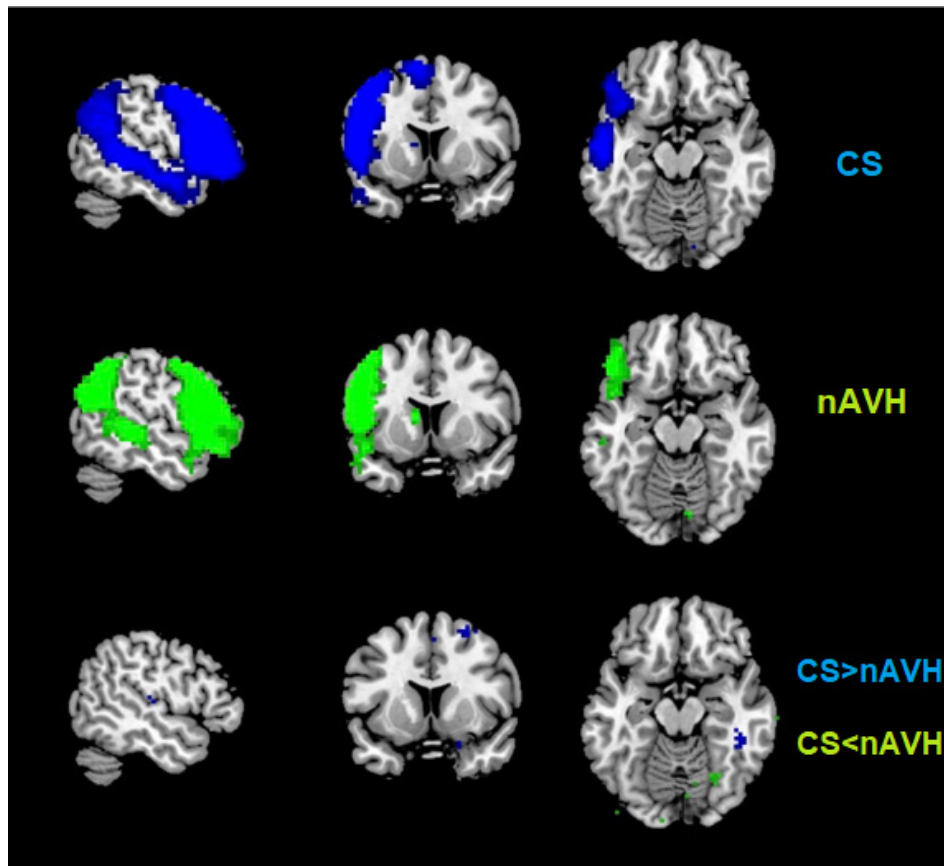


Figura 18. In alto: rappresentate in blu, le mappe fMRI di LN nei controlli sani (CS); in centro: rappresentate in verde, le mappe fMRI di LN nei pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH); in basso: mappe statistiche di confronto tra controlli sani (CS) e pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH). In blu, con valori positivi, è rappresentata la connettività dei controlli sani non presente nei pazienti SCZ-nAVH, in verde, con valori negativi, è rappresentata la connettività dei pazienti SCZ-nAVH non presente nei controlli sani.

In **Figura 19**, invece, vengono riportate, insieme alla mappa spaziale dei controlli sani (in alto, in blu), la mappa spaziale dei pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH) rappresentata in centro, in viola, e la mappa di confronto statistico tra i due gruppi (in basso). Oltre al tipico LN, che appare evidente anche in questo caso, nel sottogruppo dei pazienti SCZ-AVH emerge anche una connettività *nell'emisfero destro* che, come possiamo osservare, nei controlli sani non appariva. Questo dato appare anche nel confronto statistico, in corrispondenza dell'area **pars orbitalis destra** (area 47 di Brodmann, coordinate MNI x=49 y=18 z=-15)

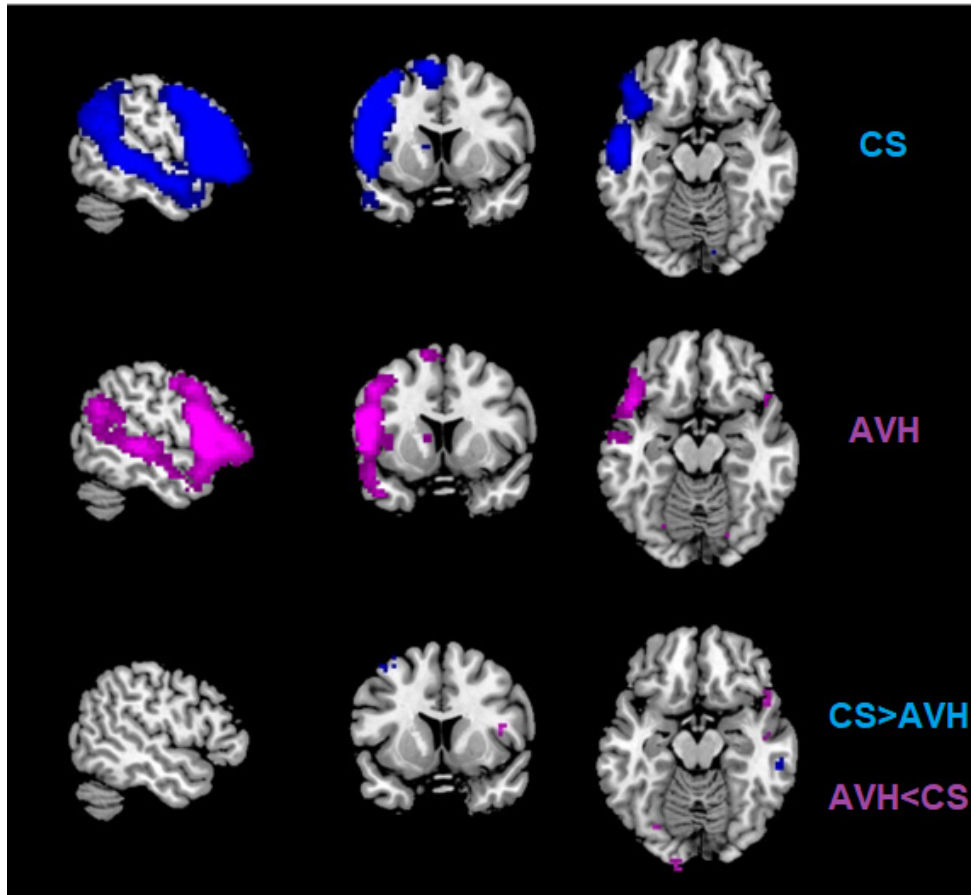


Figura 19. In alto: rappresentate in blu, le mappe fMRI di LN nei controlli sani (CS); in centro: rappresentate in viola, le mappe fMRI di LN nei pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH); in basso: mappe statistiche di confronto tra controlli sani (CS) e pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH). In blu, con valori positivi, è rappresentata la connettività dei controlli sani non presente nei pazienti SCZ-AVH, in viola, con valori negativi, è rappresentata la connettività dei pazienti SCZ-AVH non presente nei controlli sani.

Questa stessa differenza nella connettività cerebrale appare in modo ancora più evidente nelle mappe statistiche di confronto tra i due sottogruppi di pazienti schizofrenici: i *pazienti senza allucinazioni uditive* (SCZ-nAVH, in verde) e i *pazienti con allucinazioni uditive* (SCZ-AVH, in viola), riportate in **Figura 20**.

In **Figura 20** sono riportate in alto le mappe spaziali del sottogruppo di pazienti senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH), rappresentate in verde, e le mappe spaziali dei pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH), in centro, in viola. Il confronto statistico (**Figura 20**, in basso) rivela, in questo caso, una connettività nell'*emisfero destro* statisticamente significativa nel gruppo SCZ-AVH, in particolare a livello della regione ***pars orbitalis*** destra, nel *giro frontale*

inferiore, area 47 di Brodmann (coordinate MNI x=49 y=18 z=-15), ovvero in una regione che presenta un'area omologa nell'emisfero sinistro, al confine con l'area di Broca, tipicamente rappresentata in LN.

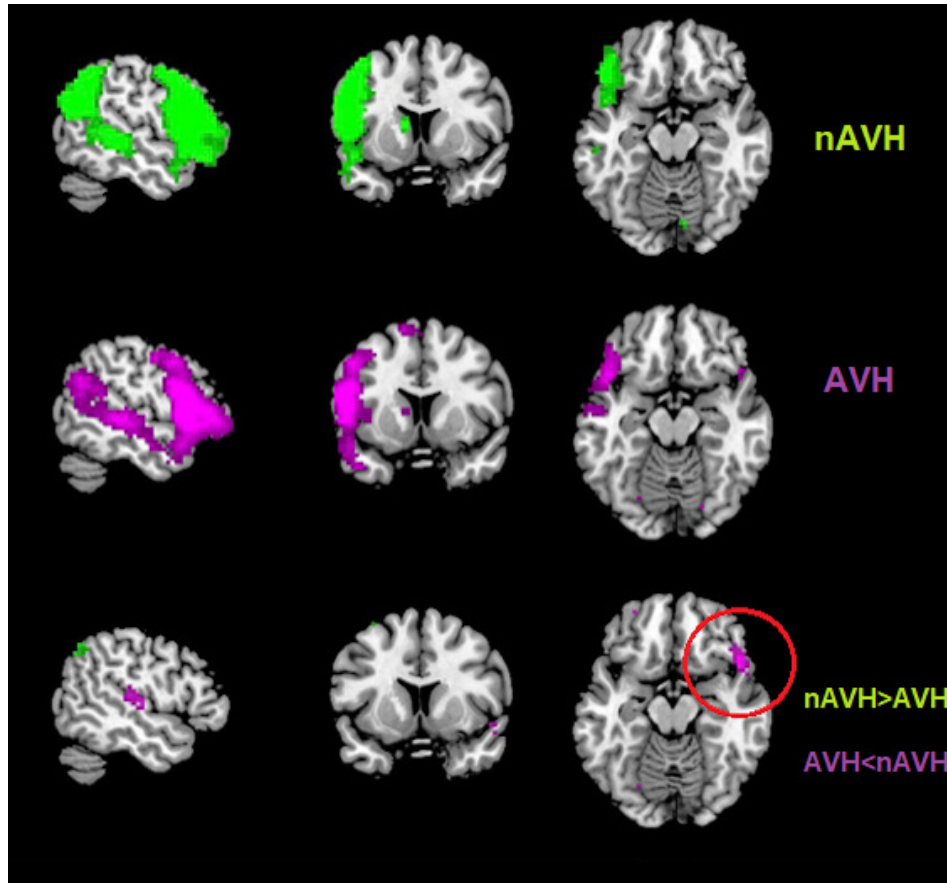


Figura 20. In alto: rappresentate in verde, le mappe fMRI di LN nei pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH); in centro: rappresentate in viola, le mappe fMRI di LN nei pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH); in basso: mappe statistiche di confronto tra nei pazienti schizofrenici senza allucinazioni uditive (SCZ-nAVH) e pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive (SCZ-AVH). In verde, con valori positivi, è rappresentata la connettività dei pazienti SCZ-nAVH non presente nei pazienti SCZ-AVH, in viola, con valori negativi, è rappresentata la connettività dei pazienti SCZ-AVH non presente nei pazienti SCZ-nAVH. Nel cerchio rosso è evidenziata l'area di connettività anomala nel giro frontale inferiore, corrispondente all'area 47 di Brodmann (pars orbitalis).

In sintesi, quindi, (a) è chiaramente riconoscibile il *network* linguistico in tutti i gruppi, (b) non emergono differenze evidenti tra le mappe di gruppo dei *controlli sani* (CS) rispetto ai *pazienti schizofrenici* (SCZ), né a livello visivo nelle mappe di gruppo, né a livello statistico nelle mappe statistiche di confronto; (c) se, tuttavia, andiamo a scomporre il gruppo dei pazienti creando due sottogruppi,

usando come criterio la diversa sintomatologia, ed in particolare individuando un sottogruppo costituito da pazienti schizofrenici che non presentano allucinazioni uditive e un gruppo di pazienti che invece presenta queste allucinazioni, ecco che le differenze emergono. Confrontando, infatti, sia a livello qualitativo che statistico e mappe di gruppo dei *controlli sani* con i pazienti schizofrenici *senza allucinazioni* uditive non emergono differenze eclatanti, allo stesso modo di quanto avviene se confrontiamo i controlli sani con il gruppo intero di pazienti schizofrenici. Ma se andiamo a confrontare le immagini del gruppo dei *controlli sani*, e soprattutto le immagini dei pazienti schizofrenici *senza allucinazioni* – che a questo punto possono essere ragionevolmente considerati un ‘nuovo’ gruppo di controllo (che permette di escludere l’effetto di trattamenti farmacologici continuativi nella modulazione dell’attività cerebrale) – con le immagini dei pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive ecco che emergono sia a livello qualitativo che statistico, con una significatività $p < 0.01$ con correzione per comparazioni multiple, delle differenze significative. Possiamo, infatti, distinguere, nel gruppo di pazienti con allucinazioni, la presenza di una connettività controlaterale, frontale destra, in particolare a livello di una regione omologa di quella sinistra che risulta coinvolta in LN, ovvero la ***pars orbitalis nell’emisfero destro***. Questa connettività anomala compare esclusivamente nel gruppo di pazienti con allucinazioni uditive.

CAPITOLO 7: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

7.1 Discussione

Come abbiamo potuto ampiamente constatare dalle evidenze fornite nei capitoli precedenti, la schizofrenia è un disturbo che si caratterizza per essere estremamente eterogeneo. Questa eterogeneità emerge sia sul piano fisico-biologico, con alterazioni a livello *strutturale, funzionale e genetico* nel cervello dei pazienti schizofrenici, sia nella variegata sintomatologia manifestata dai pazienti. Questa elevata eterogeneità, come abbiamo visto nei capitoli introduttivi, fa sì che molti dei risultati ottenuti nelle diverse ricerche siano contrastanti tra loro o non replicabili. Il problema più grande che aleggia attorno a questo disturbo, come abbiamo più volte riferito, è il fatto di non aver, ad oggi, trovato un *marker* biologico definitivo e generalizzabile in grado di individuare con sicurezza la diagnosi di schizofrenia. Una possibile causa di questo fallimento potrebbe essere determinata dall'estrema eterogeneità di questo disturbo, soprattutto a livello sintomatologico. L'errore compiuto dai ricercatori e dai clinici potrebbe, infatti, essere quello di racchiudere, all'interno di una stessa categoria diagnostica, manifestazioni sintomatologiche estremamente diverse tra loro, andando così a compiere le proprie ricerche su un campione eterogeneo formato da individui che presentano caratteristiche diverse: questo *bias* farebbe sì che le differenze presenti, rispetto agli individui sani, invece di emergere, vengano soffocate dall'eterogeneità del campione stesso.

Un approccio promettente per un disturbo come la schizofrenia, come abbiamo potuto dimostrare con il presente studio, probabilmente è quello di suddividere i pazienti sulla base di una caratteristica saliente comune, come, ad esempio, la presenza di una particolare sintomatologia, nel nostro caso le allucinazioni uditive. In questo modo è possibile controllare (parte del)l'eterogeneità del campione, permettendo così alle caratteristiche peculiari condivise all'interno del sottogruppo creato di emergere. L'approccio migliore potrebbe, quindi, essere diverso da quello applicato solitamente dalla clinica e dalla ricerca fino a questo

momento: piuttosto che raggruppare e selezionare i pazienti sulla base di una *diagnosi* generale, come quella di schizofrenia, sembra auspicabile suddividere i pazienti in base alla loro *sintomatologia*. Questo è l'approccio che è stato utilizzato e testato nel presente studio.

L'obiettivo principale del nostro studio consisteva, infatti, nel testare l'ipotesi di Crow, secondo la quale alla base della schizofrenia ci sarebbe una *ridotta lateralizzazione* del *network del linguaggio*, tramite uno studio *fMRI* in condizioni di riposo (*resting state*), tecnica che ci consente di visualizzare l'*architettura funzionale* del cervello. Basandoci sulla teoria di Crow, ci siamo concentrati su un particolare *network*, quello **del linguaggio**. In primo luogo abbiamo effettuato un confronto tra *controlli sani* e *pazienti schizofrenici*, successivamente, abbiamo effettuato una suddivisione del campione dei pazienti in base alla sintomatologia ottenendo due sottogruppi: *pazienti con allucinazioni uditive* e *pazienti senza allucinazioni* e confrontato questi sottogruppi con il gruppo dei controlli sani e tra di loro.

Ad un primo livello, i risultati che abbiamo ottenuto mostrano come dal confronto di LN tra il *gruppo di controlli sani* (CS) e il *gruppo pazienti schizofrenici* (SCZ) non emergeva nessuna differenza significativa. Questo dato sembrerebbe, a prima vista, in contrasto con l'ipotesi di Crow. Tuttavia, scomponendo il campione dei pazienti schizofrenici in *pazienti con allucinazioni uditive* e *pazienti senza allucinazioni*, è emersa un'importante differenza. Infatti, mentre il tipico LN, che include *aree fronto-temporo-parietali sinistre*, è chiaramente distinguibile in modo analogo in tutti e quattro i gruppi e sottogruppi (controlli sani, pazienti schizofrenici, sottogruppo di pazienti senza allucinazioni uditive e sottogruppo di pazienti con allucinazioni uditive), emergeva, invece, una differenza significativa esclusivamente nei pazienti con *allucinazioni uditive*: una connettività anomala nell'*emisfero destro* a livello del **giro frontale inferiore**, più nello specifico nell'**area pars orbitalis** (area 47 di Brodmann). Questa anomalia compariva sia confrontando i *controlli sani* con *pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive*, ma soprattutto confrontando i due sottogruppi di *pazienti senza allucinazioni* e quelli *con allucinazioni* tra loro (laddove il confronto tra *controlli sani* e *pazienti senza allucinazioni* non mostrava particolari differenze). Questa specifica area, il

giro frontale inferiore, si trova al confine con l'*area di Broca* (aree 44 e 45 di Brodmann, rispettivamente *pars opercularis* e *pars triangularis*) e presenta una regione omologa nell'emisfero sinistro che è caratteristica di LN. L'evidenza di questa anomalia statisticamente significativa, assente nei controlli sani e nei pazienti senza allucinazioni, corrobora la teoria di Crow: il *network del linguaggio* in *resting state* dei pazienti con *allucinazioni uditive* appare, infatti, meno lateralizzato e si estende anche all'emisfero destro, in una regione omologa ad un'area coinvolta nel linguaggio nell'emisfero sinistro.

Questi risultati quindi confermano le nostre ipotesi iniziali: come primo punto, effettivamente i *pazienti con allucinazioni uditive* presentano una differenza *statisticamente significativa* (con una significatività $p < 0.01$ con correzione per comparazioni multiple), *oggettiva e misurabile* rispetto ai controlli sani e ai pazienti senza allucinazioni. Questa caratteristica potrebbe essere considerata un *marker biologico* specifico per i pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive. Come secondo punto, osservando i nostri risultati appare chiaro come l'approccio migliore sia proprio quello di andare a selezionare e scomporre i pazienti con diagnosi di schizofrenia, per tentare di controllare l'eterogeneità del campione, ad esempio, raggruppandoli in base ad un comune tratto sindromico. Infatti, solo quando abbiamo scomposto il gruppo dei pazienti schizofrenici in base alla presenza o meno di allucinazioni sono emerse delle differenze.

Infine, il nostro studio si inserisce all'interno della letteratura più ampia, che fornisce evidenze empiriche a sostegno della *teoria di Crow*, in base alla quale questa ridotta lateralizzazione di LN, conseguente ad una connettività anomala dell'emisfero destro, potrebbe far sì che l'emisfero sinistro non riconosca come *autogenerati*, pensieri e piani provenienti dall'emisfero destro attribuendoli, invece, a stimoli esterni, causando in questo modo allucinazioni uditive. Questa connettività anomala dell'emisfero destro, infatti, caratterizzava solo i pazienti che presentavano allucinazioni uditive, e non i pazienti schizofrenici in generale: è, quindi, molto probabile che ci sia un legame tra l'insorgenza di queste percezioni e una connettività anomala dell'emisfero destro. I nostri risultati si adattano perfettamente, quindi, alla teoria di Crow, fornendo ulteriori basi

empiriche a supporto di questo modello di eziopatogenesi della schizofrenia che, ad oggi, è l'unico ad essere così esaustivo e completo.

Da un punto di vista più generale, le allucinazioni uditive (AVH), ovvero esperienze percettive uditive in assenza di uno stimolo esterno corrispondente, sono, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, uno dei sintomi più comuni e fondamentali della schizofrenia (Slibersweig et al., 1995). È stato stimato che il 70% di tutti i pazienti affetti da schizofrenia sperimenta allucinazioni nel corso della malattia (Vercammen et al., 2011) e nel 25-30% dei pazienti queste percezioni risultano resistenti ai farmaci, portando a disabilità funzionale e una bassa qualità della vita (Shergill et al., 1998; Copolov et al., 2004). Le evidenze empiriche e gli studi che si sono concentrati nello specifico su pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive sono numerosi, ed hanno ottenuto importanti risultati. Diversi studi hanno individuato la presenza di anomalie nella *connettività cortico-corticale* nelle aree legate al linguaggio in pazienti con AVH (Lawrie et al., 2002; Mechelli et al., 2007), ad esempio lo studio di Wolf e colleghi del 2011, uno studio fMRI in *resting state*, ha rilevato un'anormale connettività a livello *fronto-temporo-parietale sinistro*: in particolare, gli autori hanno osservato una minore connettività nella *corteccia cingolata* e una maggiore connettività nelle regioni *temporali bilaterali* nei pazienti con AVH rispetto ai controlli. Queste alterazioni correlavano anche con la gravità della sintomatologia dei pazienti, suggerendo un ruolo critico di queste regioni nella generazione e nella modulazione dell'intensità dei sintomi. In un altro studio, Psomiades e colleghi hanno rilevato delle alterazioni a livello del *fascicolo arcuato*, che, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, collega la corteccia uditiva e le aree del linguaggio (Psomiades et al., 2016).

Uno dei punti di forza del nostro studio è il confronto tra *pazienti con allucinazioni uditive* e *pazienti senza allucinazioni*: questo confronto risulta infatti ancora più controllato, rispetto al semplice confronto con adulti sani, in quanto i pazienti senza allucinazioni sono molto simili al gruppo sperimentale, poiché con esso condividono lo stesso *trattamento farmacologico*, lo stesso *trattamento ospedaliero* e *caratteristiche simili* ai pazienti schizofrenici con allucinazioni, eccetto per la presenza di questo specifico sintomo.

Un altro punto di forza di questo studio, e che lo distingue dalla maggior parte degli studi precedenti su pazienti con allucinazioni uditive, è sicuramente la grande numerosità del campione utilizzato, permesso grazie all'utilizzo del *database* disponibile in *SchizConnect*. Numerosi studi hanno indagato, nello specifico, cosa succede e quali aree si attivano nel momento esatto in cui un paziente presenta un'allucinazione uditiva, tuttavia la maggior parte si basano su campioni eccessivamente piccoli (da 1 ai 8 pazienti) per ottenere una validità statisticamente significativa, probabilmente a causa della difficoltà nel "catturare" un episodio allucinatorio (i pazienti devono manifestare allucinazioni per un periodo di tempo relativamente prolungato all'interno dello scanner per permettere di registrare un'attivazione sufficiente per un confronto significativo tra l'attività neurale durante le allucinazioni e la *baseline*; allo stesso tempo, però, sono necessari periodi senza allucinazioni sufficientemente lunghi per ottenere le *baseline*), ottenendo risultati discordanti (Sommer, 2008). Ad esempio, Silbersweig e colleghi (1995) hanno osservato un'attivazione prevalentemente a livello di *strutture sottocorticali* in uno studio con 6 pazienti, mentre Shergill e colleghi (2000) hanno osservato un'attivazione dell'*area di Broca* e delle *corteccie temporali bilaterali* su 6 pazienti, Dierke e colleghi (1999) hanno riportato un'attivazione nella *corteccia uditiva primaria*, risultato che non è stato replicato dagli studi di Copolove e colleghi (2003), che invece hanno osservato un'attività prominente nel *giro paraippocampale*.

Gli studi con campioni più grandi sembrano, invece, confermare i nostri risultati. In particolare, a supporto delle evidenze ottenute in questo studio, Sommer e colleghi (2007, 2008) hanno analizzato l'attivazione cerebrale durante la manifestazione di allucinazioni. Già nel loro studio del 2007 (Sommer et al., 2007) gli autori avevano scoperto che, durante gli episodi allucinatori, su 12 pazienti con schizofrenia e allucinazioni uditive, la maggior parte (8 pazienti) mostrava un'attività prominente nelle regioni omologhe dell'emisfero destro, nelle aree del linguaggio (che nei controlli sani si collocano nell'emisfero sinistro), in particolare nel *giro frontale inferiore destro*, *giro temporale superiore destro* e *giro sopramarginale destro*. Per analizzare meglio questi dati, Sommer e colleghi, nel 2008, hanno condotto uno studio che ricalcava questi risultati con un campione

più grande di 24 pazienti. Tramite fMRI gli autori hanno indagato l'attività cerebrale durante le allucinazioni in pazienti con schizofrenia e allucinazioni uditive, confrontandola con l'attività cerebrale durante la normale produzione del linguaggio con compiti di generazione di parole silenziose negli stessi pazienti. Nelle analisi di gruppo, durante le allucinazioni gli autori hanno osservato un'attivazione più ampia nell'area *frontale inferiore destra* (compresa l'*insula destra*, l'omologo destro dell'*area di Broca* e il *pars orbitalis*) (Sommer et al., 2008). Altre aree che hanno mostrato un'attivazione aumentata durante gli episodi allucinatori erano le *aree temporali e sopramarginali superiori*, anch'esse prevalentemente nell'emisfero destro, e l'*insula sinistra*. È interessante notare che gli autori non hanno registrato un'attivazione significativa dell'*area di Broca* e del *giro temporale superiore sinistro* durante le allucinazioni, riscontrata invece in altri studi. L'analisi a livello di gruppo nel compito linguistico, invece, ha mostrato un'attività più pronunciata nell'area *frontale inferiore sinistra* (compresa l'*area di Broca* e la *corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra*), nell'*insula sinistra*, *giro temporale medio* e nella *corteccia cingolata anteriore*, inoltre, sono emerse attivazioni anche nelle regioni omologhe di queste aree nell'emisfero destro, ma in misura minore. Questi risultati mostrano come diverse aree del linguaggio, come le *aree frontali bilaterali*, la parte anteriore dell'*insula destra* e il *lobulo parietale inferiore sinistro* risultano attive durante entrambe le condizioni (Sommer et al., 2008). La differenza tra l'attività durante le allucinazioni uditive e quella durante la normale produzione del linguaggio risiede nell'attivazione prevalente delle regioni omologhe alle regioni tipiche del linguaggio nell'*emisfero destro*, in particolare il *giro frontale inferiore* (*pars triangularis*, *pars orbitalis* e *pars opercularis*), mentre la normale produzione del linguaggio era supportata da un'attivazione prevalente nelle aree linguistiche *frontali e temporali* nell'*emisfero sinistro* (Sommer et al., 2008). Quindi, in modo analogo al nostro studio, anche in questo emerge un'attivazione anomala dell'emisfero destro, in particolare nel *giro frontale inferiore*, che mostra un'attività anomala anche nella medesima area ma a destra, ovvero nella *pars orbitalis* (area 47 di Brodmann), coerentemente con quanto emerso nel nostro studio. Questi risultati suggeriscono la presenza di un'attivazione anomala dell'emisfero destro in questi pazienti, sia durante le

allucinazioni, in modo addirittura prevalente rispetto all'emisfero sinistro, ma anche durante il normale compito linguistico, con un'attivazione minore rispetto all'emisfero sinistro (Sommer et al., 2008). Quello che emerge è, quindi, un'attività cerebrale nell'area *frontale inferiore destra* associata alle allucinazioni, mentre la produzione verbale è associata maggiormente ad un'attivazione dalle aree linguistiche nell'emisfero *sinistro*. Secondo questi autori sarebbe proprio l'attività anomala dell'emisfero destro a causare le allucinazioni: queste percezioni avrebbero, infatti, origine proprio nell'emisfero destro. A conferma di ciò, secondo altri autori, vi sono le caratteristiche peculiari delle 'voci' che i pazienti sperimentano: caratterizzate da *singole parole o frasi brevi* (Stephane et al., 2003) e con un contenuto emotivo prevalentemente *negativo* (Copolov et al., 2004). Infatti, l'emisfero destro è solitamente in grado di produrre alcune brevi frasi di bassa complessità linguistica (Straus e Wada, 1983; Winhuizen et al., 2005), tipicamente con un contenuto emotivo negativo (van Lancker e Cummings, 1999) come si osserva nei casi in cui l'emisfero sinistro è disfunzionale, ad esempio nei pazienti con *afasia*. Secondo gli autori, quindi, le allucinazioni potrebbero effettivamente essere il prodotto dell'attivazione anomala dell'emisfero destro (Sommer et al., 2008; Verammen et al., 2011).

Ma questo non è l'unico studio che ha descritto un'alterazione nella normale lateralizzazione del linguaggio durante le allucinazioni uditive: Woodruff e colleghi, nel 1995, hanno osservato un'attivazione significativa delle aree omologhe alle regioni linguistiche nell'emisfero destro, mentre il linguaggio normale attivava l'emisfero sinistro. Copolov e colleghi, nel 2003, hanno riportato l'attivazione dell'omologo destro della regione di *Broca*, ma non hanno osservato un'attivazione nella regione di *Broca* (sinistra) durante le allucinazioni, mentre nella maggior parte degli altri studi si è osservata un'attivazione dell'*area di Broca* durante le allucinazioni (McGuire et al., 1995, 1997; Shergill et al., 2000, 2001, 2003). Infine, Hoffman e colleghi (2007) hanno osservato un'attività nelle *aree temporali e frontali* di entrambi gli emisferi durante le allucinazioni.

Sempre più studi, quindi, sembrano supportare l'idea che i pazienti schizofrenici che presentano allucinazioni uditive presentino un'alterazione nella lateralizzazione del network del linguaggio, che si manifesta con un disturbo nel

meccanismo di *automonitoraggio*, in particolare nel distinguere pensieri e piani *autogenerati* dall'emisfero destro. Un ultimo studio che sembra suffragare lo stretto legame tra allucinazioni e linguaggio deriva dall'osservazione di cosa succede alle allucinazioni in quei pazienti in cui il linguaggio assume forme e caratteristiche diverse, come nei pazienti schizofrenici sordi. Questi pazienti hanno allucinazioni uditive anche essendo sordi? E, se è vero che le allucinazioni sono estremamente legate al processo linguistico, in questi pazienti, in cui il linguaggio è mediato non dalla voce e dalla modalità uditiva, ma dal linguaggio dei segni e dal labiale, queste allucinazioni si presentano con un formato diverso? Per rispondere a queste domande Atkinson e colleghi hanno svolto, nel 2007, uno studio su pazienti schizofrenici sordi che ha dimostrato un'associazione tra le caratteristiche percettive delle allucinazioni 'uditive' e l'esperienza del linguaggio e del suono che i singoli individui hanno avuto nel corso della loro vita. Pazienti sordi dalla nascita esperiscono le allucinazioni non come uditive, come voci, ma *vedendo* nella loro mente *immagini mentali* di labbra che comunicano con il labiale o mani che comunicano con il linguaggio dei segni, mentre pazienti che hanno avuto esperienze uditive, sono in grado di sentire qualcosa o presentano impianti uditivi percepiscono le allucinazioni per lo più come vere voci udite, o in modo non chiaramente distinguibile. Inoltre, pazienti schizofrenici sordi con grave deprivazione linguistica durante l'infanzia e padronanza incompleta del linguaggio parlato o del linguaggio dei segni presentano delle allucinazioni uditive diverse dai pazienti sordi con padronanza linguistica: questi pazienti non descrivono, infatti, le loro allucinazioni né come voci, né sotto forma di immagini mentali, ma piuttosto come delle '*sensazioni*' di essere perseguiti o minacciati.

Di fronte a queste numerose evidenze appare chiaro lo stretto legame tra allucinazioni uditive e linguaggio, sia per quanto riguarda le aree cerebrali attivate in questi due processi, sia per l'influenza dell'esperienza linguistica nelle caratteristiche di queste percezioni.

7.2 Studi futuri

Un limite di questo studio è quello di non aver indagato la relazione tra l'estensione della connettività anomala nell'emisfero destro e la gravità delle allucinazioni misurata tramite la scala *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS). Future analisi potrebbero infatti, partendo dai risultati ottenuti con il presente studio, e con un campione altrettanto numeroso, indagare la possibile associazione tra una maggiore estensione della connettività nell'emisfero destro e una maggior gravità delle allucinazioni (maggior punteggio alla sotto-scala P3 della PANSS) nei singoli pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive. Interessante per futuri studi sarebbe anche indagare, tramite fMRI in *resting state*, l'attivazione cerebrale dei pazienti schizofrenici sordi, soprattutto coloro che manifestano allucinazioni sotto forma di *immagini mentali* e confrontarla con l'attivazione cerebrale dei pazienti con allucinazioni di tipo verbale, per osservare se questa attivazione dell'emisfero destro si verifica anche nei pazienti affetti da sordità.

Infine, l'individuazione delle specifiche aree cerebrali che, a livello funzionale, risultano coinvolte nelle allucinazioni uditive è fondamentale anche per le applicazioni cliniche, dal momento che queste informazioni possono aiutare a calibrare la somministrazione degli interventi terapeutici innovativi per il trattamento delle allucinazioni uditive nei pazienti schizofrenici (soprattutto con i pazienti che risultano resistenti ai farmaci), tra i quali ricordiamo la *neuromodulazione non invasiva*, in particolare attraverso la *stimolazione transcranica a corrente continua* (tDCS), e la *stimolazione magnetica transcranica ripetitiva* (rTMS) (Guttesen et al., 2021). Bais e colleghi, ad esempio, hanno dimostrato che l'applicazione della rTMS migliora il funzionamento del network linguistico (Bais et al., 2017), alleviando i sintomi delle allucinazioni uditive nei pazienti schizofrenici (Briend et al., 2017).

7.3 Conclusioni

La schizofrenia rimane, ancora oggi, uno dei disturbi mentali più enigmatici, che sfida i ricercatori provenienti da ogni angolo del mondo nella ricerca di un *marker* biochimico, strutturale, genetico o funzionale specifico per questo disturbo. Tuttavia, ancora oggi, questo *marker* non è stato identificato, per questo motivo la schizofrenia è stata definita più volte come “*il cimitero della neuropatologia*”. A causa di questa incapacità di identificare un *marker* specifico per questo disturbo, alcuni ricercatori e clinici hanno persino proposto di abbandonare l'intero concetto diagnostico di schizofrenia (Bentall et al., 1988). Tuttavia, da un punto di vista pragmatico, eliminare semplicemente il criterio diagnostico di "schizofrenia" potrebbe essere difficile a livello clinico, e soprattutto dovrebbe essere presente anche qualche alternativa che possa, almeno in parte, sostituirlo e risolvere il dilemma diagnostico (Brüne, 2003). Crow, invece, propone, come abbiamo visto nei precedenti capitoli, di cambiare la prospettiva, passando da un approccio diagnostico categoriale e binario (presenza/assenza della malattia) ad uno basato sulla presenza di un *continuum* dello *spettro psicotico*, caratterizzato da una dimensione dinamica, con un confine più sfumato tra normalità e patologia (Crow, 1990, 1998). In particolare, sarebbe opportuno mettere in atto un approccio, come sostenuto da Bentall e colleghi (1988), Burns e colleghi (2003), Crow (1990, 1998) e Brüne (2003), basato principalmente sull'analisi dei sintomi individuali della schizofrenia, piuttosto che sull'entità categoriale. Nel presente studio abbiamo, appunto, dimostrato come l'approccio migliore, in grado di far emergere un possibile *marker* biologico, sia quello di concentrarsi maggiormente sulla singola sintomatologia, scomponendo la categoria diagnostica di schizofrenia in sottogruppi con caratteristiche sintomatologiche comuni, per controllarne l'eterogeneità.

In particolare, l'intento del presente elaborato è stato quello di ripercorrere gli elementi che caratterizzano questo disturbo, considerandone la storia, che ha portato alla nascita di questa categoria diagnostica, e spingendosi fino alle evidenze empiriche e ai dilemmi che aleggiano ancora oggi attorno a questo disturbo, arrivando infine, a presentare il nostro studio i cui risultati, sostenuti

anche da evidenze nella letteratura, mostrano la presenza di un promettente *marker* funzionale specifico per i pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive.

In linea con numerose altre evidenze in letteratura, i risultati del presente lavoro supportano l'idea che esista un'importante connessione, a livello funzionale e strutturale, tra una particolare sintomatologia – le allucinazioni uditive – e lo sviluppo di un'alterata dominanza emisferica per il linguaggio nei pazienti schizofrenici. In particolare, sembrerebbe proprio che la ridotta lateralizzazione del linguaggio, con un anomalo coinvolgimento dell'emisfero destro sia responsabile, in questi pazienti, della manifestazione di queste percezioni. Il nostro studio, quindi, si colloca all'interno delle numerose evidenze che supportano la teoria di Crow, il modello che individua la causa principale della schizofrenia in una ridotta lateralizzazione del linguaggio e che, ad oggi, risulta essere il più completo per la comprensione di questo disturbo.

In quest'ottica appare allora chiaro perché la schizofrenia sia un disturbo tipicamente umano, citando le parole di Paul Broca, il neurologo che per primo ha identificato la lateralizzazione caratteristica del linguaggio nell'uomo:

“L'uomo è, tra tutti gli animali, quello con il cervello più asimmetrico e quello con più facoltà acquisite. Tra queste abilità, ..., la facoltà del linguaggio occupa un posto d'onore ed è proprio questo che ci distingue più chiaramente dagli altri animali.” (Broca, 1877).

In conclusione, la comprensione, lo studio e la classificazione della schizofrenia rappresentano una sfida estremamente complessa a causa dell'eterogeneità diagnostica e sintomatologica che la contraddistingue. Inoltre, è una malattia *multifattoriale* che condivide caratteristiche con una moltitudine di altre categorie: *disturbo ossessivo-compulsivo, ansia, depressione, comportamento antisociale, mania*, e così via (Stip et al., 2009). Stip e colleghi, nel loro articolo del 2009, per descrivere questo particolare disturbo, paragonano la schizofrenia ad una delle creature più particolari ed enigmatiche del regno animale: l'*ornitorinco*. Secondo questi autori, infatti, il medico che si avvicina ad un paziente schizofrenico potrebbe trovarsi nella stessa posizione dello *zooologo* di fronte all'*ornitorinco*, il quale ha la pelliccia, le zampe palmate, il becco di un'anatra e 5 paia di

cromosomi sessuali, depone le uova e allatta i cuccioli: tutte caratteristiche estremamente eterogenee, racchiuse all'interno di un unico animale, che rendono molto difficile per gli esperti la sua classificazione e comprensione. Allo stesso modo il clinico si trova in difficoltà nella classificazione, nello studio e nella comprensione di un disturbo così peculiare, diverso dalle altre malattie mentali per la sua estrema eterogeneità, come la schizofrenia.

BIBLIOGRAFIA

- Adityanjee, Aderibigbe Y.A., Theodoridis D., Vieweg V.R., (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 53, 437-448. DOI: 10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x.
- Aine C.J., Bockholt H.J., Bustillo J.R., Cañive J.M., Caprihan A., Gasparovic C., Hanlon F.M., Houck J.M., Jung R.E., Lauriello J., Liu J., Mayer A.R., Perrone-Bizzozero N.I., Posse S., Stephen J.M., Turner J.A., Clark V.P., Calhoun V.D. (2017). Multimodal Neuroimaging in Schizophrenia: Description and Dissemination. *Neuroinformatics*.15 (4), 343-364. DOI: 10.1007/s12021-017-9338-9.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta edizione. DSM-5. *Raffaello Cortina*, Milano.
- Angrilli A., Spironelli C., Elbert T., Crow T.J., Marano G., Stegagno L. (2009). Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language. *PLoS One*. 4 (2), 4507. DOI: 10.1371/journal.pone.0004507.
- Atkinson J.R., Gleeson K., Cromwell J., O'Rourke S. (2007). Exploring the perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people. *Cognitive Neuropsychiatry*. 12 (4), 339 -361.DOI: 10.1080/13546800701238229
- Berrios G. E., Luque R.; Villagran J. M. (2003). Schizophrenia: a conceptual history. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*. 3,111–140.
- Brüne M. (2004). Schizophrenia-an evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 28, 41-53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2003.10.002.
- Crow T. (2002). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry: Relevance of protocadherin XY to hominid speciation and the aetiology of psychosis: Point of view. *British Journal of Psychiatry*. 181 (4), 295-297. DOI:10.1192/bjp.181.4.295
- Crow T.J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res*. 28 (2-3),127-41. DOI: 10.1016/s0920-9964(97)00110-2
- Crow T.J. (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci*. 20 (8),339-43. DOI: 10.1016/s0166-2236(97)01071-0.
- Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Smith S.M., Beckmann C.F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103 (37), 13848-53. DOI: 10.1073/pnas.0601417103.
- Di X., Chan R.C.K., Gong Q. (2009). White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-*

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

- Friston K.J (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*. 30 (2), 115-125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0).
- Frith C. D. (1995). *Neuropsicologia cognitiva della schizofrenia*. Milano. Raffaello Cortina Editore. 6-28.
- Guttesen L.L., Albert N., Nordentoft M., Hjorthøj C. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 143, 163-175. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2021.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.001).
- Habel U., Koch K., Kellermann T., Reske M., Frommann N., Wölwer W., Zilles K., Shah N. J., Schneider F. (2009). Training of affect recognition in schizophrenia: *Neurobiological correlates*. *Social Neuroscience*. 5 (1), 92-104. DOI: <https://doi.org/10.1080/17470910903170269>
- Highley J.R., Walker M. A., Esiri M. M., Crow T.J., Harrison P.J. (2002). Asymmetry of the Uncinate Fasciculus: A Post-mortem Study of Normal Subjects and Patients with Schizophrenia. *Cerebral Cortex*. 12 (11), 1218–1224. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/12.11.1218>
- Hoffman R.E., Hampson M., Wu K., Anderson A.W., Gore J.C., Buchanan R.J., Constable R.T., Hawkins K.A., Sahay N., Krystal J.H. (2007). Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cerebral cortex*. 17 (11), 2733-43. DOI: [10.1093/cercor/bhl183](https://doi.org/10.1093/cercor/bhl183)
- Honea R., Crow T. J., Passingham D., Mackay C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American Journal of Psychiatry*. 162 (12), 2233-2245. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2233>
- Huxley J., Mayr E., Osmond H., Hoffer A. (1964). Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature*. 204, 220-221. DOI: [10.1038/204220a0](https://doi.org/10.1038/204220a0).
- Insel T.R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*. 468(7321),187-93. DOI: [10.1038/nature09552](https://doi.org/10.1038/nature09552).
- Jablensky A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 12, 271-287. DOI: [10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky](https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky).
- Kendler K.S. (2020). The Development of Kraepelin's Concept of Dementia Praecox: A Close Reading of Relevant Texts. *JAMA Psychiatry*. 77, 1181-1187. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.1266](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1266).
- Kimhy D., Goetz R., Yale S., Corcoran C., Malaspina D. (2005). Delusions in Individuals with Schizophrenia: Factor Structure, Clinical Correlates, and Putative Neurobiology. *Psychopathology*. 38, 338-344. DOI: <https://doi.org/10.1159/000089455>
- Kubicki M., Westin C., Ph.D., Maier S.E., M.D., Ph.D., Frumin M., M.D., Nestor P.G., Salisbury D.F., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M. E.

- (2002). Uncinate Fasciculus Findings in Schizophrenia: A Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging Study. *The American Journal of Psychiatry*. 159 (5), 813-820. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.813>
- Kuroki N., Matsushita M. (2007). Pyramidal cell orientation and density in the hippocampus in schizophrenia. *NEUROPATHOLOGY*. 18, (2), 235-241. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.1998.tb00106.x>
- Lau, Chi-leong, Wang, Han-Cheng, Hsu, Jung-Lung and Liu, Mu-En. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*. 24, 389-400. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>
- Mantini D., Corbetta M., Romani G.L., Orban G.A., Vanduffel W. (2013) Evolutionarily novel functional networks in the human brain? *J Neurosci*. 20, 33(8), 3259-75. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4392-12.2013.
- Marino M., Romeo Z., Angrilli A., Semenzato I., Favaro A., Magnolfi G., Padovan G.B., Mantini D., Spironelli C. (2021). Default mode network shows alterations for low-frequency fMRI fluctuations in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 144-59-65. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.051. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34600288.
- Oertel-Knöchel V., Linden D. E. J. (2011). Cerebral Asymmetry in Schizophrenia. *The Neuroscientist*. 17(5), 456–467. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858410386493>
- Owen M., O'Donovan M., Thapar A., Craddock N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 198(3), 173-175. DOI:10.1192/bjp.bp.110.084384
- Price C.J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 197 (Pt 3), 335-59. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x.
- Priddle T. H., Crow T. J. (2013). Protocadherin 11X/Y a human-specific gene pair: an immunohistochemical survey of fetal and adult brains. *Cerebral cortex*. 23 (8), 1933-1941. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30357>
- Rosenthal R. (2011). Of schizophrenia, pruning, and epigenetics: A hypothesis and suggestion. *Medical Hypotheses*. 77 (1),106-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.038>.
- Ross C. A., Margolis R. L., Reading S. A. J., Pletnikov M., Coyle J. T. (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*. 52, (1),139-153, ISSN 0896-6273, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015>.
- Rybakowski J. (2021). Etiopathogenesis of schizophrenia-the state of the art for 2021. *Psychiatria polska*. 55 (2), 261-274. DOI: 10.12740/pp/132953
- Sanavio E., Michielin P. (2016). *Manuale di psicopatologia e psicodiagnostica*. Bologna: il Mulino, Disturbi dello spettro schizofrenico. 255-309
- Sanders A. R., Dua J., Levinson D. F., Shi J., He D., Hou C., ... & Gejman P. V. (2008). No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia

in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *American Journal of Psychiatry*.165 (4), 497-506. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07101573>

- Silvestrini C., Iannitelli A., Bersani G. Il Corpo Calloso: dal “cervello diviso” alle implicazioni nella psicopatologia e nella patogenesi della schizofrenia. *Journal of psychopathology*. Retrieved from <https://www.jpsychopathol.it/article/il-corpo-calloso-dal-cervello-diviso-alle-implicazioni-nella-psicopatologia-e-nella-patogenesi-della-schizofrenia/>
- Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N., Watkins K.E., Toro R., Laird A.R., Beckmann C.F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*.106 (31), 13040-5. DOI: 10.1073/pnas.0905267106.
- Sommer I.E., Diederer K.M., Blom J.D., Willems A., Kushan L., Slotema K., Boks M.P., Daalman K., Hoek H.W., Neggers S.F., Kahn R.S. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*.131(Pt12),3169-77. DOI: 10.1093/brain/awn251.
- Sommer I.E.C., Slotema C.W., de Weijer A.D., Blom J.D., Daalman K., Neggers S.F., Somers M., Hoek H.W., Aleman A., Kahn R.S. (2007). Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophrenia Research*. 93 (1–3), 406-408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.020>.
- Sommer, I., Aleman, A., Ramsey, N., Bouma, A., & Kahn, R. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 178(4), 344-351. DOI:10.1192/bjp.178.4.344
- Stahl S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*. 23 (3), 187-191. DOI:10.1017/S1092852918001013
- Stip E., Letourneau G. (2009). Psychotic symptoms as a continuum between normality and pathology. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 54 (3), 140-151. DOI: <https://doi.org/10.1177/070674370905400302>
- T.J. Crow. (1998). Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophrenia Research*. 30 (2),111-114. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00139-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00139-4).
- Tandon R., Gaebel W., Barch D.M., Bustillo J., Gur R.E., Heckers S., Malaspina D., Owen M.J., Schultz S., Tsuang M., Van Os J., Carpenter W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. 150, 3-10. DOI: 10.1016/j.schres.2013.05.028
- Tandon R., Maj M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian Journal of Psychiatry*. 1 (2), 22-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2008.10.002>.

- Thompson P.M., Vidal C., Giedd J.N., Gochman P., Blumenthal J., Nicolson R., Toga A.W., Rapoport J.L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 20, 11650-11655. DOI: 10.1073/pnas.201243998
- Tie Y., Rigolo L., Norton I.H., Huang R.Y., Wu W., Orringer D., Mukundan S., Golby A.J. (2013). Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning--a feasibility study. *Hum Brain Mapp*. 35 (3),1018-30. DOI:10.1002/hbm.22231.
- Valle R. (2020). Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 13 (2), 95-104, DOI: 10.1016/j.rpsm.2020.01.001
- Van Os J., Linscott R., Myin-Germeys I., Delespaul P., Krabbendam L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*. 39(2), 179-195. DOI:10.1017/S0033291708003814
- Vercammen A., Knegtering H., Bruggeman R., Aleman A. (2011). Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the inner speech processing network. *Schizophr Bull*. 37(5),1009-16. DOI: 10.1093/schbul/sbq007
- Wang L., Alpert K.I., Calhoun V.D., Cobia D.J., Keator D.B., King M.D., Kogan A., Landis D., Tallis M., Turner M.D., Potkin S.G., Turner J.A., Ambite J.L. (2016). SchizConnect: Mediating neuroimaging databases on schizophrenia and related disorders for large-scale integration. *Neuroimage*.124(Pt B),1155-1167. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.065
- Wolf N.D., Sambataro F., Vasic N., Frasch K., Schmid M., Schönfeldt-Lecuona C., Thomann P.A., Wolf R.C. (2011). Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *J Psychiatry Neurosci*. 36 (6), 366-74. DOI: 10.1503/jpn.110008.
- Woolley J., & McGuire P. (2005). Neuroimaging in schizophrenia: What does it tell the clinician? *Advances in Psychiatric Treatment*. 11 (3), 195-202. DOI:10.1192/apt.11.3.195
- World Health Organization. (2022). 'Schizophrenia' <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Zhuo C., Fang T., Chen C., Chen M., Sun Y., Ma X., Li R., Tian H., Ping J. (1991). Brain imaging features in schizophrenia with co-occurring auditory verbal hallucinations and depressive symptoms-Implication for novel therapeutic strategies to alleviate the reciprocal deterioration. *Brain Behav*. 11(2), e01991. DOI:10.1002/brb3.1991.