



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

La schizofrenia, un disturbo complesso ed eterogeneo:

relazione con violenza e deficit empatico

*Schizophrenia, a complex and heterogeneous disorder: association with
violence and empathic deficit*

Relatrice

Prof.ssa Chiara Spironelli

Laureanda: Sara Piazza

Matricola: 2015628

Anno accademico 2021/2022

INDICE

| | |
|---|----|
| Introduzione | 5 |
| Capitolo 1: LA SCHIZOFRENIA | 7 |
| 1.1 Definizione e criteri diagnostici DSM-5 | 9 |
| 1.2 Caratteristiche associate e comorbidità | 12 |
| 1.3 Prevalenza | 13 |
| 1.4 Sviluppo e decorso | 16 |
| 1.5 Fattori di rischio | 19 |
| 1.5.1 <i>Fattori genetici</i> | 20 |
| 1.5.2 <i>Fattori ambientali</i> | 21 |
| Capitolo 2: LE TRE FASI DELLA SCHIZOFRENIA | 23 |
| 2.1 Fase prodromica | 25 |
| 2.1.1 <i>Sintomi di Base</i> | 30 |
| 2.1.2 <i>Disturbi dell'ipseità</i> | 33 |
| 2.2 Fase acuta | 36 |
| 2.2.1 <i>Sintomi positivi</i> | 36 |
| 2.2.2 <i>Sintomi negativi</i> | 40 |
| 2.2.3 <i>Sintomi disorganizzati</i> | 41 |
| 2.3 Fase residuale | 42 |
| Capitolo 3: DEFICIT NEURALI E ANOMALIE CEREBRALI | 43 |
| 3.1 Alterazioni strutturali e funzionali | 44 |
| 3.1.1 <i>Dilatazione ventricolare</i> | 44 |
| 3.1.2 <i>Cortaccia temporale e regioni adiacenti</i> | 45 |
| 3.1.3 <i>Corteccia prefrontale e fattori correlati</i> | 48 |
| 3.2 Alterazioni nella connettività cerebrale | 52 |
| 3.3 Neuroscienze e disturbi del Sé | 55 |
| Capitolo 4: COGNIZIONE SOCIALE: TEORIA DELLA MENTE ED EMPATIA NELLA SCHIZOFRENIA | 59 |
| 4.1 Cognizione sociale nella schizofrenia | 60 |
| 4.1.1 <i>Interventi per migliorare la cognizione sociale nella schizofrenia</i> | 64 |
| 4.2 L'empatia | 68 |

| | | |
|---|--|-----|
| 4.2.1 | <i>Basi neurali dell'empatia</i> | 68 |
| 4.2.2 | <i>Misurare l'empatia</i> | 72 |
| 4.2.3 | <i>Deficit empatico nella schizofrenia</i> | 75 |
| Capitolo 5: CONTROVERSO RAPPORTO TRA SCHIZOFRENIA E VIOLENZA | | |
| | | 81 |
| 5.1 | Fattori di rischio | 85 |
| 5.1.1 | <i>Comorbidità con abuso di sostanze</i> | 86 |
| 5.1.2 | <i>Associazione con sintomi psicotici</i> | 87 |
| 5.1.3 | <i>Violenza precedente</i> | 88 |
| 5.1.4 | <i>Deficit di cognizione sociale ed empatia</i> | 89 |
| 5.1.5 | <i>Caratteristiche di personalità</i> | 90 |
| 5.2 | Trattamento per il miglioramento della violenza nella schizofrenia | 91 |
| 5.2.1 | <i>Terapia farmacologica</i> | 92 |
| 5.2.2 | <i>Trattamento psicoterapeutico e psicoeducazione</i> | 94 |
| 5.2.3 | <i>Altri interventi</i> | 96 |
| Conclusioni | | 99 |
| Bibliografia | | 101 |

Introduzione

Il termine “schizofrenia” è stato introdotto per la prima volta da Bleuler nel 1911, deriva dal greco *schizein* (σχίζειν, "dividere") e *phrēn, phren-* (φρήν, φρεν-, "mente"), ossia “scissione della mente”.

La schizofrenia può essere definita come un disturbo psichiatrico maggiore cronico e debilitante, costituita da un insieme di sintomi le cui manifestazioni sono estremamente eterogenee. È caratterizzata da differenti disfunzioni cognitive, comportamentali ed emotive combinate ad un funzionamento deteriorato nei principali ambiti di vita dell'individuo, come ad esempio quello lavorativo e sociale. La diagnosi per essere stilata ha bisogno di una costellazione di segni e sintomi, in quanto nessuno di questi, considerato singolarmente, è patognomonico del disturbo (APA,2013).

Caratteristici sono sintomi “positivi”, ossia allucinazioni, deliri, disturbi del pensiero, iperattività o stato catatonico; troviamo poi sintomi “negativi”, con povertà di linguaggio, asocialità, assenza di emozioni, incapacità di provare piacere e mancanza di motivazione; sintomi “cognitivi” caratterizzati da difficoltà di concentrazione e memoria, incapacità di decisione; e infine sintomi “affettivi”, che comprendono sbalzi di umore, pensieri suicidi e depressione.

Solamente il 16% di questi pazienti possiede un lavoro, e quasi sempre questo è meno prestigioso rispetto a quello dei genitori; solamente l'8% riesce a mantenerlo e il 25% riesce ad instaurare una relazione stabile (Sanavio, 2016).

La fase attiva del disturbo è preceduta da una condizione prodromica caratterizzata dalla modificazione del rapporto del soggetto con sé stesso, il mondo e gli altri (Parnas, 2000; Sass & Parnas, 2003; Parnas & Handest, 2003; Raballo & Parnas 2012) a cui fa seguito l'esordio vero e proprio della malattia con allucinazioni e deliri, e graduale perdita del contatto con la realtà (APA, 2013; Sarteschi & Maggini, 1996). Infine, a seguito della fase acuta si trova quella residuale, in cui non vi è più sintomatologia positiva, bensì una permanenza di quella negativa (Nelson & Raballo, 2015).

Le sue manifestazioni sono simili in ogni cultura e paese, ma la sua eziologia non è ancora ben chiara. Ciò che si sa è che ha origine poligenica, e ciò che viene geneticamente trasmesso è il grado di vulnerabilità alla patologia, per cui un ruolo determinante è poi

ricoperto dall'ambiente. Quanto la genetica e i fattori contestuali contribuiscano effettivamente allo slatentizzarsi del disturbo non è però ancora ben definito (Hansell et al., 2007; Kandel et al., 2015; Tsuang, 2000).

Ciò che, invece, è consolidato, grazie soprattutto allo sviluppo delle neuroscienze, è la presenza di alterazioni cerebrali strutturali, anomalie funzionali e neuropsicologiche, anche se nessuno di questi deficit è, di per sé, patognomonico della schizofrenia.

Questi, però, si ripercuotono in modo importante su ogni aspetto della vita del paziente a livello comportamentale. Da un punto di vista clinico, quando l'empatia e la *ToM*, due costrutti strettamente interconnessi, risultano compromessi, l'interazione con l'ambiente sociale si dimostra deficitaria: è presente una importante difficoltà, se non addirittura incapacità, nell'interpretazione degli stati mentali, propri e altrui, con la conseguente inadeguatezza nella regolazione del proprio comportamento sociale, nonostante le norme sociali siano state correttamente acquisite; le relazioni interpersonali risultano difficili sia da instaurare che da mantenere e sono instabili; anche la capacità di giudizio morale è compromessa, con il risultato che vengono messi in atto comportamenti ad alto rischio personale ed interpersonale (Adenzato & Enrici, 2005; Bruschini, 2017; Johnson-Ulrich, 2017).

A proposito di questo, la maggior parte delle persone con schizofrenia è vittima di violenza, anche se solo una certa percentuale mette in atto in prima persona comportamenti violenti. La causa scatenante di questi non è ben chiara, così come non è ben delineato neanche il trattamento da adottare. Tutto ciò dipende dal fatto che l'eterogeneità comprende e pervade ogni aspetto della patologia e della persona affetta dalla stessa, in cui si intrecciano diversi fattori di rischio e di stress che fanno sì che, nonostante alla base vi siano alterazioni differenti, l'esito funzionale sia il medesimo, che non risponde però in maniera eguale ai diversi *input* in quanto causato, appunto, da fattori differenti.

Capitolo 1

LA SCHIZOFRENIA

È comune suddividere i sintomi della schizofrenia in “positivi” e “negativi”.

Questa distinzione, sebbene non fosse stata fatta in questi termini, è stata introdotta già nel XIX secolo da Kraepelin, quando definisce la “*dementia praecox*” (demenza precoce), ossia una condizione con esordio precoce e una menomazione mentale graduale, con andamento cronico, progressivo, e con un’affettività appiattita (Kraepelin, 1919). In essa distingue una sintomatologia più florida e una caratterizzata da perdite e deficit, più debilitante rispetto all’altra forma (Andreasen et al., 1990).

Tale suddivisione è stata portata avanti anche da Bleuler, il quale riconosce l’esistenza di:

- **sintomi primari** o **principali**, noti come le “**quattro A**”: allentamento dei nessi associativi, autismo (distacco dalla realtà esterna a fronte di concentrazione per il mondo interiore), ambivalenza emotiva e affettività appiattita;
- **sintomi secondari** o **accessori**, ritenuti una conseguenza dei primari data dall’incapacità dell’individuo di adattarsi ad essi: allucinazioni, deliri, alterazioni di coscienza e catatonia (Adityanjee et al., 1999).

Uno dei suoi principali contributi, inoltre, riguarda l’aver riconosciuto l’estrema eterogeneità della patologia; era infatti certo che non si trattasse di un unico disturbo, ma di un gruppo di “schizofrenie” collegate (questo rispecchia l’attuale classificazione di “spettro schizofrenico”) (Tandon, et al., 2013; Hansell et al., 2007).

È stato Schneider, successivamente, a stabilire per la prima volta i **criteri “operativi”**, ossia fortemente indicativi per poter effettuare una diagnosi differenziale per la schizofrenia, suddividendoli in:

- **sintomi di primo rango** (che sono stati inclusi nei criteri diagnostici dei moderni manuali di classificazione e diagnosi), quali: percezioni deliranti, allucinazioni uditive, influenzamento e inserzione, furto e diffusione del pensiero;
- **sintomi di secondo rango**, ovvero: disturbi psicosensoriali, intuizioni deliranti, perplessità ed impoverimento affettivo e disturbi dell’umore (Schneider, 1968; Sarteschi & Maggini, 1996).

Solamente più recentemente, grazie al lavoro di Andreasen e Olsen (1982), la sintomatologia è stata classificata tenendo in considerazione la comorbidità di alcuni gruppi di sintomi che sono stati suddivisi in:

- **positivi:** allucinazioni, deliri, eloquio o pensiero disorganizzato;
- **negativi:** apatia, abulia, anedonia, astenia;
- **da disorganizzazione:** perdita di nessi logici e destrutturazione della comunicazione verbale e non verbale.

Andreasen ha inoltre proposto due scale per la loro valutazione: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* e *Scale Assessment of Negative Symptoms (SANS)* (Andreasen, 1983, 1984).

Infine, nel 1952 fu redatta, dall'Associazione Americana degli Psichiatri (*American Psychiatric Association, APA*), la prima edizione del **Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*). Negli anni, grazie alle diverse scoperte, compresa quella del 1951 riguardante il primo farmaco antipsicotico **clorpromazina**, furono apportate varie modifiche nella classificazione, nella definizione, e nei criteri diagnostici. Nonostante questo, in tutte le versioni è possibile identificare tre elementi di fondo:

- l'attenzione di Kraepelin sull'abulia, la cronicità del disturbo e il suo esito negativo;
- il punto di vista di Bleuler che sostiene che la caratteristica distintiva e primaria della schizofrenia sia la dissociazione, sottolineando la sintomatologia negativa;
- l'enfasi di Schneider alla distorsione della realtà (Tandom et al., 2013).

Ad ogni elemento viene data importanza diversa nelle differenti edizioni, Bleuler viene considerato particolarmente nel DSM I e DSM II (APA, 1952, 1968), mentre Schneider nel DSM III (APA, 1980).

Tutte le modificazioni messe in atto hanno permesso di arrivare, con il DSM-IV ad una validità e accuratezza diagnostica scientificamente verificate. La stabilità ottenuta è circa dell'80-90%, e individui con diagnosi iniziale di schizofrenia hanno avuto la riconferma della correttezza della stessa entro 1-10 anni dopo (Tandom et al., 2013).

Nell'ultima edizione i criteri diagnostici sono stati mantenuti uguali ai precedenti, con qualche minima modifica volta alla semplificazione della diagnosi (Tandom et al., 2013; Kumari, 2015) e al superamento di alcuni limiti. Sono invece stati rimossi i cinque

sottotipi di schizofrenia presenti nell'edizione precedente, in quanto troppo restrittivi e, di conseguenza, non idonei a cogliere l'eterogeneità della patologia. Questi, presenti nel DSM IV-TR (APA, 2000) si distinguevano sulla base della sintomatologia prevalente al momento della diagnosi:

- **paranoide**: tipologia più comune e meno grave con prevalenza di allucinazioni uditive, funzionamento cognitivo ed emotivo preservati;
- **disorganizzato**: più grave, prevalenza di eloquio e comportamento disorganizzati, affettività appiattita o inappropriata;
- **catatonico**: sintomi psicomotori prevalenti con immobilità, rigidità fisica, non responsività, posture congelate, flessibilità cerea (stupor catatonico) o estrema agitazione (eccitazione catatonica), raramente ecoprassia ed ecolalia;
- **indifferenziato**: sono soddisfatti i criteri centrali della schizofrenia, sono presenti dati a favore della diagnosi ma sono assenti sintomi psicotici;
- **residuale**: il paziente ha soddisfatto in passato i criteri per la schizofrenia e dati attuali ne confermano la presenza, ma non sono presenti chiari sintomi psicotici. Categoria utilizzata nel momento di miglioramento dopo un episodio o una condizione cronica.

Nel DSM-5, quindi, a differenza della sua precedente versione, viene utilizzato un approccio dimensionale e non più categoriale, il quale non rispecchiava a pieno la complessità della patologia mentale.

1.1 Definizione e criteri diagnostici DSM-5

Il DSM, arrivato nel 2013 alla sua quinta edizione (DSM-5) inserisce la schizofrenia all'interno della sezione “**Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici**”, la quale specifica che “schizofrenia, altri disturbi psicotici e disturbo schizotipico (di personalità) sono definiti da anomalie psicopatologiche in uno o più dei cinque seguenti ambiti: deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato (eloquio), comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale (compresa la catatonia) e sintomi negativi” (DSM-5, 2013).

Criteri diagnostici:

- A.** Due (o più) dei seguenti sintomi, ciascuno presente per una parte di tempo significativa durante un periodo di 1 mese (o meno se trattati efficacemente). Almeno uno di questi sintomi deve essere 1), 2) o 3):
1. Deliri.
 2. Allucinazioni.
 3. Eloquio disorganizzato (per esempio, frequente deragliamento o incoerenza).
 4. Comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico.
 5. Sintomi negativi.
- B.** Per una significativa parte di tempo dall'esordio del disturbo, il livello del funzionamento in una o più delle aree principali, come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé, è marcatamente al di sotto del livello raggiunto prima dell'esordio (oppure quando l'esordio è nell'infanzia o nell'adolescenza, si manifesta l'incapacità di raggiungere il livello atteso di funzionamento interpersonale, scolastico o lavorativo).
- C.** Segni continuativi del disturbo persistono per almeno 6 mesi. Questo periodo di 6 mesi deve comprendere almeno 1 mese di sintomi (o meno se trattati efficacemente) che soddisfano il Criterio A (cioè fase attiva dei sintomi), e può comprendere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici o residui, i segni del disturbo possono essere evidenziati solo da sintomi negativi oppure da due o più sintomi elencati nel Criterio A presenti in forma attenuata (per esempio, convinzioni stravaganti, esperienze percettive inusuali).
- D.** Il disturbo schizoaffettivo e il disturbo depressivo o il disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche sono stati esclusi perché 1) non si sono verificati episodi depressivi maggiori o maniacali in concomitanza con la fase attiva dei sintomi, oppure 2) se si sono verificati episodi di alterazione dell'umore durante la fase attiva dei sintomi, si sono manifestati per una parte minoritaria della durata totale dei periodi attivi e residui della malattia.
- E.** Il disturbo NON è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per esempio, una sostanza di abuso, un farmaco) o un'altra condizione medica.

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

Specificare se:

I seguenti specificatori del decorso devono essere utilizzati solo dopo 1 anno di durata del disturbo e se non sono in contraddizione con i criteri diagnostici di decorso.

- **Primo episodio, attualmente in episodio acuto:** Prima manifestazione del disturbo che soddisfa i criteri diagnostici che definiscono i sintomi e la durata. Un episodio acuto è un periodo di tempo in cui i criteri sintomatologici sono soddisfatti.
- **Primo episodio, attualmente in remissione parziale:** La *remissione parziale* è un periodo di tempo durante il quale viene mantenuto un miglioramento dopo un precedente episodio e in cui i criteri che definiscono il disturbo sono soddisfatti solo parzialmente.
- **Primo episodio, attualmente in remissione completa:** La *remissione completa* è un periodo di tempo successivo a un precedente episodio durante il quale non sono più presenti sintomi specifici del disturbo.
- **Episodi multipli, attualmente episodio acuto:** Gli episodi multipli possono essere determinati da un minimo di due episodi (cioè dopo un primo episodio, una remissione e almeno una ricaduta).
- **Episodi multipli, attualmente in remissione parziale**
- **Episodi multipli, attualmente in remissione completa**
- **Continuo:** I sintomi che soddisfano i criteri diagnostici dei sintomi del disturbo sono rimasti per la maggior parte del decorso della malattia, con periodi di sintomi sottosoglia che sono molto brevi rispetto al decorso complessivo.
- **Senza specificazione**

Specificare se:

- **Con catatonìa**

Specificare la gravità attuale:

La gravità viene stimata attraverso una valutazione quantitativa dei sintomi primari della psicosi, compresi deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento psicomotorio anormale e sintomi negativi. Ognuno di questi sintomi può essere valutato per la sua gravità attuale (il livello più grave presente negli ultimi 7 giorni) su una scala a 5 punti che va da 0 (non presente) a 4 (presente e grave).

Nota: La diagnosi di schizofrenia può essere posta senza utilizzare questo specificatore di gravità.

1.2 Caratteristiche associate e comorbidità

Spesso associati alla schizofrenia possono trovarsi stati di derealizzazione, depersonalizzazione e preoccupazioni somatiche che possono arrivare ad essere talmente intense da diventare deliranti (APA, 2013).

Molto comuni sono anche i deficit di cognizione sociale, compresa l'attribuzione delle intenzioni delle azioni altrui (teoria della mente – *Theory of Mind, ToM*) e l'interpretazione errata di eventi, a cui può essere attribuita una particolare significatività quando in realtà questa non è presente, e viceversa, portando così alla possibile strutturazione di idee deliranti. Oltre all'intenzionalità, è compromessa anche l'attribuzione delle emozioni, con una conseguente limitazione empatica verso gli altri. Queste attività attribuibili alla *ToM* risultano compromesse anche in individui ad alto rischio di sviluppo della schizofrenia, e non solo a coloro che ne sono già affetti (Chung et al., 2008).

Risultano deficitari, di conseguenza, anche la capacità di comprensione del linguaggio figurativo e intenzionale quando questo non è rispecchiato perfettamente da quello letterale (Scianna, 2021), il riconoscimento dell'espressione facciale emozionale (Barkl et al., 2014), e la comprensione delle regole che governano le interazioni sociali (Savla et al., 2013).

Pare invece che rimangano preservate conoscenze sociali esplicite, come la consapevolezza dello stigma che è presente nei confronti del loro gruppo (Rüsch et al., 2010) e nei confronti di altri gruppi per cui, a livello sociale, sono presenti stereotipi

(Castelli et al., 2017). Questa mantenuta capacità riguardante la percezione degli altri nei loro confronti, però, risulta deleteria, in quanto fa sì che il loro funzionamento, a livello sociale, peggiori (Henry et al., 2010).

Un altro fattore che porta al peggioramento del funzionamento psicosociale è la mancanza di *insight*, ossia di consapevolezza del proprio disturbo, che porta ad una non *compliance* del trattamento e, di conseguenza, a maggiori ricadute con peggior decorso della malattia (APA, 2013).

Inoltre, da diversi studi che si sono concentrati sullo stile di attribuzione degli individui (ossia sulla tendenza dei pazienti con schizofrenia ad attribuire la causa degli eventi in modo esterno, situazionale o interno) è risultato che essi più frequentemente utilizzano uno stile di attribuzione ostile, per cui tendono ad attribuire intenzioni malevole agli altri; questo porta solitamente ad ansia, depressione e conflitti interpersonali (Buck et al., 2020).

Il loro stile di vita, caratterizzato da mancanza di movimento, alimentazione sregolata, abuso di sostanze, fumo, farmaci e altri comportamenti a rischio, porta ad una comorbidità con diversi disturbi medici, tra cui malattie cardiovascolari, respiratorie, obesità e sindrome metabolica (che riguarda il 40% dei pazienti con schizofrenia).

Vi è comorbidità anche con il disturbo di panico, nel 10-15% dei casi con disturbi d'ansia, nel 10-20% con il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e per il 3% con il disturbo da stress post traumatico (PTSD) (Sanavio, 2016), e circa la metà dei pazienti è affetto da depressione, difficile da diagnosticare in quanto i sintomi sono simili a quelli negativi della schizofrenia. Il disturbo di personalità schizotipico e paranoide sono spesso presenti, e possono anticipare l'esordio della schizofrenia (APA, 2013).

1.3 Prevalenza

Studi epidemiologici indicano che la popolazione mondiale affetta da schizofrenia è compresa tra lo 0.5%-1.0% (Kandel et al., 2015; Charlson, et al, 2018), mentre a livello di genere il rapporto maschi-femmine è 1.4:1 (Aleman et al., 2003), anche se è bene tenere presente che questo rapporto differisce tra i campioni e le popolazioni. Infatti, ponendo maggior attenzione alla sintomatologia negativa e alla lunga durata della malattia con

esito peggiore l'incidenza è maggiore nei maschi, mentre concentrandosi su quelli che sono i sintomi dell'umore e manifestazioni brevi con esiti migliori i rischi sono equivalenti per entrambi i sessi (Figura 1; APA, 2013).

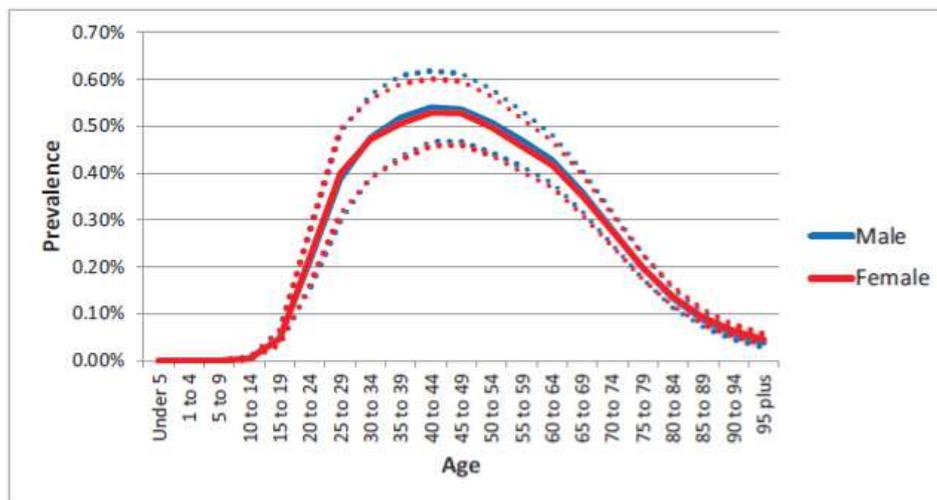


Figura 1. Tassi di prevalenza globali medi (con intervallo di fiducia del 95%), per età e sesso, 2016 (fonte: Charlson et al., 2018).

È stato stimato, da Charlson e collaboratori (2018), che il 70.8% dei casi totali al mondo (14.8 milioni su un totale di 20.9 milioni nel 2016) sia stato diagnosticato tra i 25 e i 54 anni, e che il picco d'esordio nei maschi sia intorno ai 25 anni, mentre quello per le femmine sia di 27 anni.

L'APA (2013) sottolinea che le manifestazioni sintomatologiche sono simili in ogni parte del mondo, sebbene vi siano delle differenze riguardanti i tassi di prevalenza nelle diverse etnie e zone di origine geografica negli immigrati e nei loro figli (Figura 2). A questo proposito è bene ricordare che è fondamentale considerare i fattori culturali e socioculturali, in particolare quando il *background* dell'individuo è differente rispetto a quello in cui è immerso; infatti idee che sembrano essere deliranti in una cultura possono essere comunemente diffuse in un'altra. In questi casi bisogna prestare particolare attenzione durante la valutazione, in quanto difficoltà di comprensione e produzione riguardanti l'eloquio potrebbero essere dovute ai diversi stili narrativi di provenienza, e per quanto riguarda l'affettività è necessario considerare che modalità differenti di espressione delle emozioni, contatto visivo e linguaggio del corpo variano in base alla cultura.

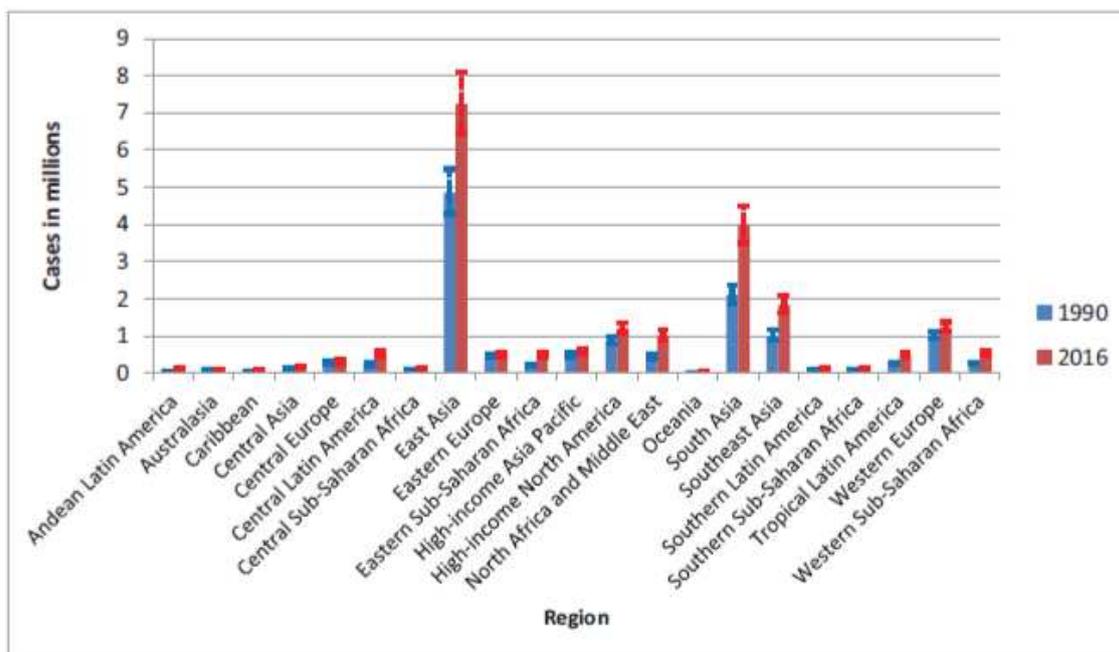


Figura 2. Casi di schizofrenia per anno e regione dal 1990 al 2016 (fonte: Charlson et al., 2018).

L'aumento percentuale che si può generalmente notare, particolarmente rilevante per alcune regioni piuttosto che per altre, è attribuibile alla massiccia crescita demografica durante questo intervallo temporale o ad un pesante stress socioeconomico (Gottesman, 1991).

Inoltre, dati che però richiedono ulteriori studi e approfondimenti indicano che, durante l'epidemia da Covid-19, oltre ad esserci stato un significativo aumento di disturbi psichiatrici dovuti allo stress causato dalla quarantena, dallo stress psicosociale e dalla paura per la malattia (Nazeer & Reddy, 2022), in diversi individui affetti dall'infezione si siano presentati episodi psicotici in assenza di una storia psichiatrica passata, e questi episodi potevano essere paragonati ai primi episodi psicotici che si riscontrano nella schizofrenia; è stato notato che tra i pazienti con presenza di delirio, la sintomatologia psicotica ha continuato a persistere nonostante la risoluzione del disturbo della coscienza (Rentero et al., 2020). Frequenti sono, inoltre, i tentativi di suicidio a seguito di psicosi reattive dovute agli effetti della pandemia, quali isolamento sociale o quarantena (Loś et al., 2022). Uno studio di coorte basato sulla popolazione, che ha esaminato retrospettivamente più di 200.000 pazienti, ha evidenziato un rischio significativamente aumentato di disturbi psicotici nel periodo di *follow-up* di 6 mesi in individui che erano stati affetti da Covid-19; ciò conferma il dato che afferma un aumento del rischio di nuovi

disturbi psicotici durante la pandemia (Loś et al., 2022). Diagnosi di episodi psicotici indotti dall'infezione SARS-CoV2 primari, ossia legati allo stress in individui geneticamente predisposti, sono state fatte per i pazienti più giovani (Loś et al., 2022). Altri studi hanno, invece, riportato la presentazione e l'esacerbazione di deliri e allucinazioni con contenuti legati alla contaminazione da Covid-19 in individui già affetti da schizofrenia (Fischer et al., 2020). Infine, è emerso anche un aumento significativo di casi di schizofrenia con primo episodio verificatosi in un'età media di 39-50 anni, quindi con insorgenza tardiva (Hu et al., 2020). Inoltre, una lieve variazione è stata riscontrata anche per quanto riguarda la distribuzione tra i due generi e nella residenza (urbana/periferia) (Hu et al., 2020).

1.4 Sviluppo e decorso

Tipicamente l'esordio della schizofrenia è lento e graduale, e colpisce prevalentemente individui di età compresa tra i 14 e i 25 anni; nonostante questo le manifestazioni psicotiche possono insorgere tra la tarda adolescenza e la quarta decade di vita. L'esordio precedente all'adolescenza è raro, ed è associato ad una prognosi sfavorevole, mentre il picco solitamente si ha nella prima metà della terza decade nei maschi, e verso la fine della terza decade nelle femmine (APA, 2013).

Nelle prime fasi l'individuo inizia a trascurare le sue attività quotidiane spostando i propri interessi su argomenti mistici e filosofici (Sarteschi & Maggini, 1996; APA, 2013; Parnas, 2012; Nelson & Raballo, 2015). La bizzarria del comportamento diventa sempre più marcata e si manifesta attraverso un'affettività inadeguata (ad esempio, ridere in assenza di uno stimolo adeguato), umore disforico, ritmo sonno/veglia alterato, rapporto compromesso con l'alimentazione e vestiario stravagante o trasandato (APA, 2013). La cura personale, l'igiene e le relazioni interpersonali diminuiscono progressivamente, fino ad arrivare ad un ritiro sociale completo di tipo autistico, che è caratterizzato da una totale chiusura in sé stessi con manifestazioni di comportamenti aggressivi e oppositivi nei confronti dei familiari e un'affettività incongrua (Hansell et al., 2007).

Vi sono rari casi in cui invece l'esordio risulta improvviso, caratterizzato da eccitamento psicomotorio e manifestazioni aggressive e violente. In questi casi è prevalente una

produzione di tipo psicotico con allucinazioni, depersonalizzazione, deliri e turbe dello stato di coscienza (ad esempio, stato crepuscolare) (Sarteschi & Maggini, 1996).

I fattori predittivi di decorso e di esito rimangono ancora prevalentemente sconosciuti, ma sembrano associati ad una **prognosi migliore** (Breier et al., 1991; Häfner, 2000):

- Buon funzionamento premorbo;
- Anamnesi familiare positiva per disturbi dell'umore diversi dalla schizofrenia;
- Insorgenza acuta e tardiva contestuale a eventi stressanti;
- Diagnosi e trattamento tempestivi con adesione alle cure;
- Deficit cognitivi minimi e maggioranza di sintomi legata soprattutto all'umore;
- Scarsità di sintomi negativi;
- Assenza di abuso di sostanze;
- Essere femmina piuttosto che maschio;
- Vivere in un paese in via di sviluppo piuttosto che in uno industrializzato (le cause di questa discrepanza sono però ancora sconosciute) (Jablensky, 2000).

Al contrario, sembrano invece essere correlati ad una **prognosi sfavorevole** (Breier et al., 1991):

- Giovane età di esordio;
- Scarso funzionamento premorbo;
- Anamnesi familiare positiva alla schizofrenia;
- Presenza elevata di sintomi negativi;
- Ambiente familiare caratterizzato da elevata emotività espressa (*expressed emotion, EE*), ossia commenti critici, ostilità ed eccessivo coinvolgimento emotivo (Kring et al., 2016);
- Maggior durata della psicosi non trattata;
- Uso di sostanze (soprattutto sostanze ricreative quali marijuana e allucinogeni, che sono deleteri per pazienti con schizofrenia) che porta ad una non *compliance* terapeutica con ripetute recidive e ricoveri frequenti, deterioramento del funzionamento e perdita del supporto sociale (Foti et al., 2010);
- Inoltre, il sesso maschile ha una prognosi peggiore rispetto a quello femminile, che risponde meglio al trattamento con farmaci antipsicotici.

A prescindere dall'esito, il momento più adatto per formulare una prognosi valida e accurata è stimato al termine del secondo anno dopo l'esordio (Sanavio, 2016).

In generale, il decorso sembra favorevole in circa il 20% dei casi; una piccola percentuale riesce anche a raggiungere una completa guarigione, mentre la maggior parte richiede un supporto quotidiano permanente, in quanto o mantiene uno stato di malattia cronica con esacerbazioni e remissioni dei sintomi attivi, o ha un decorso di deterioramento progressivo (APA, 2013). Con il termine *remission* si fa riferimento alla scomparsa o riduzione sotto la soglia critica dei sintomi per almeno 6 mesi, mentre con il termine *symptom recovery* ci si riferisce ad un periodo di almeno 2 anni con totale assenza di sintomi. Un individuo stabile, solitamente, prima di avere una nuova crisi trascorre un periodo in cui compaiono quelli che vengono chiamati **segni precoci di crisi**, questi sono: irrequietezza e insonnia, sintomi depressivi e ansiosi, preoccupazioni, deficit della concentrazione e del pensiero, assenza di energia e rallentamento, ritiro sociale, scarso rendimento lavorativo (Sanavio, 2016). La compromissione cognitiva precede la comparsa delle psicosi e può persistere anche in fase di remissione contribuendo così alla disabilità associata alla malattia (APA, 2013).

I sintomi psicotici solitamente tendono a diminuire nel corso della vita, a differenza di quelli negativi, che tendono a permanere portando ad una prognosi sfavorevole (APA, 2013). La permanenza di questi sintomi è tipica, oltre che per i casi con esito peggiore, anche dei casi con esordio infantile graduale, che però sono rari e difficili da identificare. La sintomatologia psicotica, associata ad un funzionamento affettivo e sociale conservati, tende invece a permanere e peggiorare in età avanzata nei pochi casi di esordio tardivo, ossia dopo i 40 anni, con un secondo picco nella mezza età, che colpiscono maggiormente le femmine (APA, 2013).

Il rischio di suicidio associato al disturbo rimane elevato durante tutto l'arco di vita per entrambi i sessi (per maschi giovani che fanno uso di sostanze il rischio è ancora più elevato), e circa il 5% degli individui muore in seguito ad un comportamento anticonservativo, mentre circa il 20% tenta il suicidio in una o più occasioni. Questo comportamento talvolta consegue fenomeni allucinatori che intimano di far del male a sé stessi o agli altri. Fattori di rischio associati comprendono sintomatologia depressiva o sentimenti di disperazione, disoccupazione, essere appena stati dimessi da

un'ospedalizzazione e aver appena avuto un episodio psicotico (APA, 2013). In media, il disturbo riduce l'aspettativa di vita di 10 anni (Tsuang et al., 2013), anche a causa delle condizioni mediche associate.

1.5 Fattori di rischio

Rientrano in questa categoria quei fattori che fanno sì che le probabilità di sviluppo della patologia aumentino, ma che, da soli, non sono sufficienti all'esordio della stessa; ne esistono di diversa tipologia e natura. Solitamente si tendono a suddividere in due grandi categorie: quelli **ambientali** e quelli **genetici**, che combinati tra loro supportano la **teoria del neurosviluppo** (Rybakowski, 2021). Tra i primi si possono ritrovare, ad esempio: la stagione di nascita – è stato dimostrato che tardo inverno e inizio primavera sono due periodi che fanno sì che la madre venga esposta maggiormente ai virus e, di conseguenza, sottopongono il feto a maggior vulnerabilità; l'ambiente urbano e l'appartenenza ad una minoranza etnica. Tra i fattori genetici, invece, si sottolineano in particolare alcuni alleli di rischio, che non sono però specifici per la schizofrenia, ma sono associati anche ad altre patologie mentali, come ad esempio il disturbo bipolare, la depressione e il disturbo dello spettro autistico (APA, 2013).

Sono associati ad una maggior vulnerabilità anche complicazioni durante gravidanza e parto, ipossia alla nascita, età paterna avanzata, stress, infezioni (soprattutto quella influenzale nel primo trimestre), malnutrizione, diabete ed altre problematiche mediche della madre (come, ad esempio, un sistema immunitario anormalmente attivato con elevati livelli di citochine pro-infiammatorie); nonostante questo, è bene sottolineare che la maggior parte degli individui che possiedono tutti questi fattori di rischio non sviluppano schizofrenia (Rybakowski, 2021).

Una direzione di ricerca interessante è quella inerente alla scoperta degli **endofenotipi** della schizofrenia, ossia dei *marker* anatomici, biochimici, fisiologici, neuropsicologici, che rappresentano l'espressione mediata dei geni predisponenti (genotipo) e segni e sintomi (fenotipo), e sono predittivi dell'insorgenza del disturbo. Sono indagabili anche al di fuori dei periodi di malattia, in quanto sono caratteristiche di tratto, ereditabili e associati al disturbo, e sono presenti in maggior misura nei familiari di pazienti con

schizofrenia. Sono rilevabili sia da metodi di laboratorio, sia dall'osservazione clinica, e riguardano i movimenti oculari disturbati di inseguimento continuo e la disinibizione dei movimenti saccadici, l'attenuazione del potenziale evento-correlato P300 (rappresentativo di deficit dell'attenzione e della memoria di lavoro), l'inibizione carente del potenziale evento-correlato uditivo P50 (associata a difficoltà attentive e della vigilanza), prestazioni scadenti nelle prove di riconoscimento delle emozioni, di associazione simboli-numeri, di ragionamento astratto e flessibilità cognitiva (indagabili con il *Wisconsin Card Sorting Test*), oltre che a varie anomalie neuroanatomiche (Sanavio, 2016).

1.5.1 Fattori genetici

Per studiare il peso della genetica sulla patologia sono stati svolti diversi studi sui familiari, gemelli monozigoti e dizigoti e sulle adozioni.

Dagli studi sui gemelli, che condividono l'ambiente di crescita, ciò che emerge è che, come ci si aspetta, la percentuale di concordanza per i monozigoti è più alta rispetto che per i dizigoti, con un valore del 48% contro il 17%, rispettivamente (Figura 3; Gottesman, 1991).

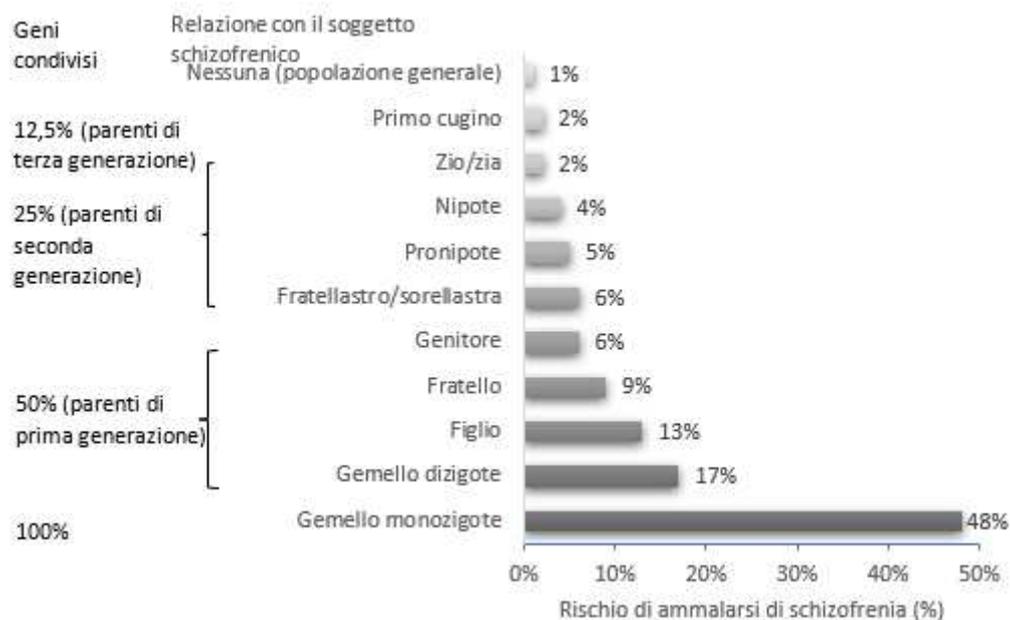


Figura 3. Grafico che illustra la probabilità di sviluppo di schizofrenia sulla base del materiale genetico condiviso con il parente schizofrenico (fonte: Gottesman, 1991).

Il dato più sorprendente riguardante la genetica e la familiarità è quello proveniente dalle quattro gemelle omozigoti Genain, tutte affette da schizofrenia, così come la madre (affetta dal sottotipo paranoide), e con un padre abusante (Hansell & Damour, 2007). Questi studi, assieme a molti altri, hanno permesso di sostenere che, data la presenza di patologia in un membro della famiglia, per tutti gli altri la probabilità di svilupparla è più alta rispetto alla popolazione generale.

Per quanto riguarda studi sui fratelli, non gemelli, è stato trovato che il tasso di concordanza è pari al 9% (Gottesman, 1991). Inoltre, sono state riscontrate anomalie neuroanatomiche simili a quelle presenti nella schizofrenia anche in fratelli e gemelli sani di pazienti schizofrenici.

Questi dati permettono di concludere che, per quanto la genetica sia importante e ricopra un ruolo rilevante, non ricopre un ruolo determinante. È infatti fondamentale l'interazione poligenica con le influenze ambientali (Jablensky, 2000).

Studi sulle adozioni, infine, mettono in luce come, a fronte della presenza di patologia nei gemelli adottati, la positività alla stessa nei parenti biologici fosse un elemento molto più predittivo rispetto alla presenza nei genitori adottivi (Kety et al., 1988).

1.5.2 Fattori ambientali

Esperienze traumatiche vissute durante l'infanzia si sono dimostrate meritevoli di attenzioni; da uno studio è emerso, infatti, che la perdita dei genitori, prima dei 9 anni, aumenta il rischio di schizofrenia di 3.8 volte (Agid, et al., 1999). Secondo il **modello traumagenico neuroevolutivo** di Read del 2001, e successivamente ampliato nel 2014, infatti, coloro che hanno subito abusi sessuali, fisici o psicologici o altri traumi durante l'infanzia hanno un rischio molto più elevato, che può arrivare addirittura a 30 volte in più, di sviluppare la schizofrenia (la correlazione riguarda maggiormente i sintomi positivi come le allucinazioni), e presentano anomalie strutturali e funzionali del cervello simili a quelle dei pazienti affetti da tale patologia. Diventano, inoltre, molto più sensibili agli *stressors* e la probabilità di sviluppare il disturbo aumenta maggiormente, con effetti particolarmente negativi, se i traumi, oltre ad essere stati esperiti durante l'infanzia, caratterizzano anche l'età adulta (Sanavio, 2016).

Inoltre da uno studio recente è emerso che negli immigrati di prima generazione il rischio di sviluppare schizofrenia era 2.3 volte superiore rispetto al paese di origine, mentre negli immigrati di seconda generazione è di 2.1 volte superiore (Rybakowki, 2021).

Tra i fattori di rischio ambientali rientra anche l'utilizzo di sostanze, maggiore in concomitanza di povertà e di stili di vita aggregati (lo status socioeconomico si è rivelato un fattore importante da considerare), tra cui prevalentemente cannabis (che si è visto aumentare il rischio di sviluppare schizofrenia in coloro che sono già geneticamente vulnerabili e anticiparne l'età di esordio di circa 3 anni), alcol e tabacco, che è presente in circa il 50% dei pazienti.

Capitolo 2

LE TRE FASI DELLA SCHIZOFRENIA

Nella schizofrenia, così come in qualsiasi disturbo mentale, è possibile riscontrare una fase prodromica, ossia che precede l'esordio vero e proprio, in acuto, della patologia; la fase in cui i sintomi sono centrali dell'esperienza dell'individuo; ed infine la fase residuale, in cui si stanno affievolendo e di conseguenza si va incontro o ad una completa guarigione o ad un periodo di remissione (Figura 4).

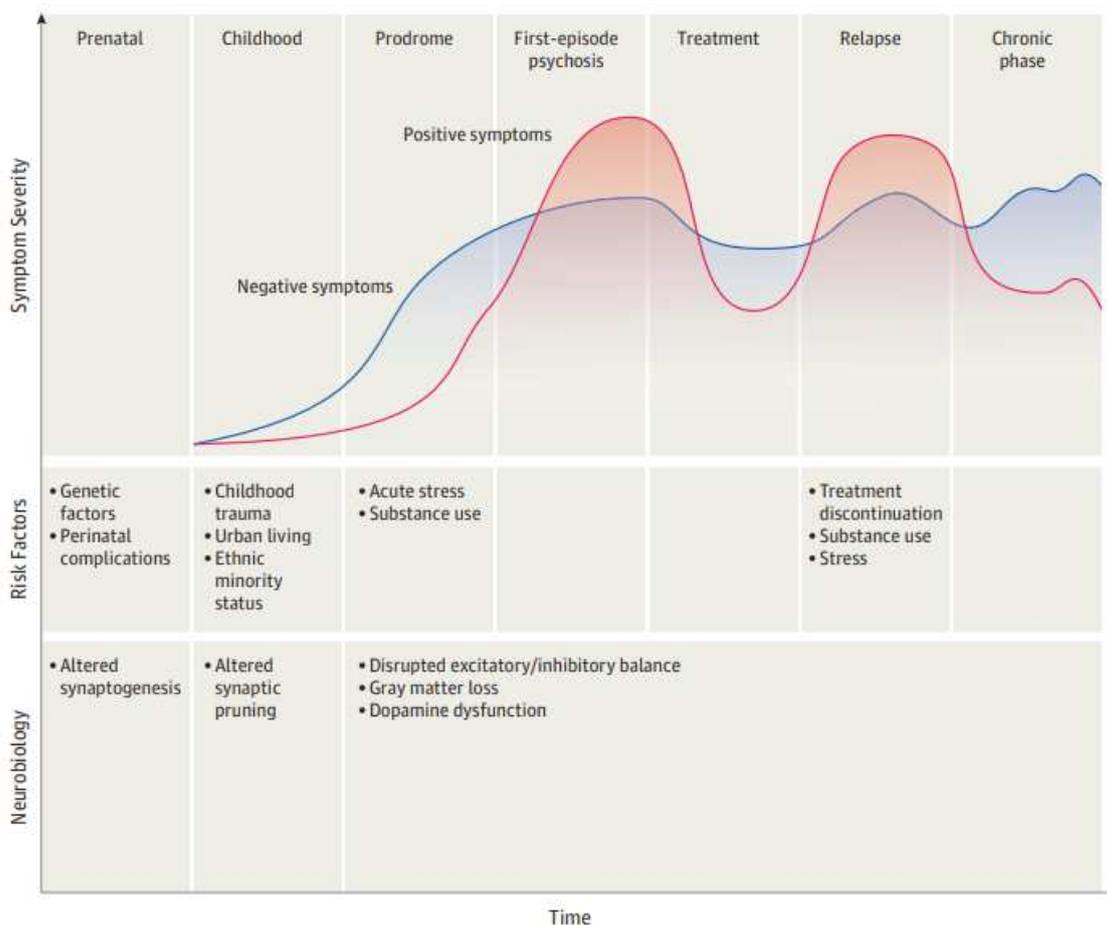


Figura 4. Il decorso clinico della schizofrenia (fonte: McCutcheon et al., 2020).

Durante il proprio decorso, quindi, questa patologia alterna fasi in cui la sintomatologia è florida – e caratterizzata ad esempio da deliri e allucinazioni durante le fasi acute – a fasi in cui sono riscontrabili solamente sintomi lievi e ascrivibili alla sfera soggettiva (Huber et al., 1975; Huber & Gross, 1989) chiamati **stadi di base**, tipici della fase prodromica (Bove, 2005).

Il **modello di stress-vulnerabilità**, proposto da Zubin e Spring nel 1977, considera in particolare tre elementi, ossia:

- la **vulnerabilità**, intesa come la predisposizione individuale a sviluppare un episodio schizofrenico, e quindi un tratto relativamente stabile della persona che deriva dall'azione e dall'interazione reciproca dei suoi fattori di rischio genetici, biologici, psicologici e psicosociali;
- gli **eventi stressanti "maggiori"**, come ad esempio la morte di un familiare, il matrimonio, la nascita di un figlio, un licenziamento, ossia eventi che portano ad un cambiamento e una riorganizzazione della vita;
- ed infine l'**adattamento**, cioè la modalità e la misura in cui la persona riesce a far fronte e rispondere alle nuove condizioni determinate dall'esterno.

Non comprende, quindi, soltanto le competenze dell'individuo, ma anche le sue abilità di *coping*, ossia gli sforzi che fa per riuscire a mettere in atto strategie volte a ridurre la distanza percepita tra la condizione del momento, quella precedente agli eventi e/o quella che si desidera raggiungere.

Secondo questo modello, il primo episodio schizofrenico, o una ricaduta, si verifica soltanto se una persona predisposta al disturbo si confronta con richieste ambientali che risultano eccessive rispetto alle sue capacità di adattamento. Questi autori introducono quindi il concetto di **soglia**, secondo cui i sintomi della schizofrenia si sviluppano quando il livello di stress supera la tolleranza individuale.

Successivamente, nel 1984, Nuechterlein e Dawson ampliarono e approfondirono il modello individuando quattro categorie di fattori in interazione tra loro:

1. **Caratteristiche stabili di vulnerabilità** (compresi i deficit di abilità sociali);
2. **Condizioni e stimoli ambientali stressanti**;
3. **Stati intermedi transitori** (carico eccessivo dei processi cognitivi, iperattivazione autonoma, difficoltà di interpretazione degli stimoli e delle situazioni sociali);
4. **Sviluppo dei sintomi schizofrenici**.

In questo caso ciò a cui si presta particolare attenzione è il **ciclo di feedback**, che è il responsabile dell'insorgere dei sintomi psicotici: quando si sviluppa lo stato intermedio transitorio, le alterazioni comportamentali che ne conseguono possono provocare un

aumento degli *stressors* ambientali e delle difficoltà di adattamento che, a loro volta, peggiorano lo stato intermedio fino a raggiungere la soglia critica.

Questo modello è molto utile nella valutazione del singolo paziente e per quanto riguarda il trattamento da seguire (Sanavio, 2016).

2.1 Fase prodromica

È la **fase sub-clinica** in cui l'individuo presenta un disagio psicologico significativo e un deterioramento del funzionamento sociale. Ciò che si riscontra più frequentemente sono: perdita di attenzione, concentrazione, motivazione e iniziativa, mancanza di energia, umore depresso, ansia, disturbi del sonno, isolamento sociale, sospettosità, irritabilità e difficoltà sempre più marcate a svolgere il proprio ruolo (Sanavio, 2016).

Durante questo periodo il rimuginio riguardo il proprio sé e i propri pensieri è caratteristico, la sensazione prevalente è quella di essere spettatori della propria vita e di non riuscire ad intrattenere una conversazione con altre persone a causa dell'eccesso di pensieri e la mancanza di controllo su di essi, su sé stessi e sui cambiamenti che stanno avvenendo internamente (Møller & Husby, 2000).

Il rischio di suicidio è elevato, così come lo sono ansia e panico, disturbi della forma del pensiero, idee e percezioni deliranti (ad esempio percepire suoni, odori, colori eccezionalmente forti, la grandezza/forma dei corpi, sia del proprio sia di quelli altrui, distorta e vista annebbiata), e l'utilizzo eccessivo di sostanze per cercare di alleviare i propri sintomi (Møller & Husby, 2000). Frasi tipiche riportate da pazienti in questa fase sono "non mi sento me stesso" oppure "sto perdendo il contatto con me stesso" (Sass & Parnas, 2003).

All'interno della grande quantità di adolescenti e giovani adulti che esperiscono un disagio emotivo, con correlati numerosi sintomi aspecifici e difficoltà nel funzionamento quotidiano, è possibile andare ad individuare, attraverso la rilevazione di sintomi di base, psicotici attenuati o fattori di rischio specifici, coloro che effettivamente si trovano nella fase prodromica della schizofrenia per poter intervenire tempestivamente e preventivamente, considerando però che non tutti coloro che soddisfanno tali criteri poi svilupperanno sicuramente la patologia; alcuni arriveranno alla sua manifestazione

mentre altri, la maggior parte, andranno incontro ad un miglioramento (Sanavio, 2016). Tenendo a mente che nessun sintomo considerato singolarmente è patognomonico di schizofrenia, un valore di indicatore prodromico può essere attribuito solamente nella misura in cui evolve in psicosi (Parnas et al., 1998).

Questa fase, quindi, può essere considerata sia iniziale del disturbo vero e proprio, in cui questo è già attivo e sta progredendo verso un peggioramento con successivo superamento della soglia critica per effettuare la diagnosi e quindi arrivare all'esordio, sia come una fase con elevato rischio di transizione alla psicosi (che però non è detto si realizzi) (Sanavio, 2016).

Per poter intervenire precocemente e in modo accurato è quindi necessario andare a considerare gli elementi che definiscono un altissimo rischio (*ultra-high risk, UHR*), ossia la probabilità di circa il 40% di andare incontro, entro 12 mesi, al primo episodio psicotico (Figura 5). I soggetti a maggior rischio sono coloro che, oltre ad esperire diversi sintomi che si sono rivelati avere un valore predittivo (come ad esempio pensieri interferenti, pensiero magico, blocco e/o pressione dello stesso, contenuti di coscienza perseveranti e ossessivi, difficoltà di comprensione del linguaggio, difficoltà di discriminazione tra immaginazione e percezione e tra ricordi e fantasie, tendenza all'autoriferimento con egocentrismo, derealizzazione e disturbi della percezione visiva e/o uditiva), riferiscono episodi di vita stressanti, elevato stress psicosociale, uso di sostanze e un recente cambiamento nell'esperienza soggettiva e/o nel livello di funzionamento (Sanavio, 2016).

Per individuare le persone ad altissimo rischio viene utilizzato l'*Early Recognition Inventory for Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia Checklist (ERIRAOS-CL)* di Maurer, Hoerrmann e Trendler (2006). È un'intervista che valuta la presenza di 17 sintomi, considerando sia gli indicatori specifici di disagio che nella maggior parte dei casi precedono la patologia conclamata (come il ritiro sociale, depressione, mancanza di energia, nervosismo e sospettosità), sia i sintomi più caratterizzanti in senso psicopatologico che indicano un aumentato rischio di transizione (come derealizzazione, idee di persecuzione e allucinazioni), e individua quello che, tra tutti, risulta più disturbante per descriverne l'andamento negli ultimi 6 mesi. Indaga, inoltre, la familiarità psichiatrica e l'eventuale presenza di complicazioni ostetriche perinatali. Essendo uno strumento di *screening* precoce è importante che non escluda in

modo affrettato dei falsi negativi: di conseguenza, il criterio d'inclusione per accedere alla successiva valutazione più approfondita è il raggiungimento di un punteggio *cutoff* pari a 12.

Per una valutazione completa e approfondita della psicopatologia in individui che sono già stati individuati come ad altissimo rischio si utilizza l'intervista strutturata *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)* di Yung e colleghi (2005). Questa indaga 7 domini: sintomi positivi, alterazioni cognitive nell'attenzione/concentrazione, disturbi emotivi (ad esempio appiattimento affettivo), sintomi negativi, cambiamenti comportamentali (come isolamento sociale o comportamento aggressivo/pericoloso), cambiamenti fisico/motori (per esempio percezione soggettiva di ridotta funzionalità motoria) e psicopatologia generale (come ansia, mania, sintomi dissociativi, ridotta tolleranza allo stress). È composta da domande-guida per ogni sintomo, e da precisi criteri per la valutazione della gravità su una scala a 7 punti, da 0 (mai/assente) a 6 (psicotico e grave). Viene valutata, oltre alla gravità, anche la frequenza e la durata di ciascun sintomo, il disagio che ne deriva e la relazione con l'uso di sostanze e lo stress. Al termine è possibile classificare il soggetto in una delle tre categorie: soggetti vulnerabili, psicosi attenuata, sintomi psicotici brevi, limitati e intermittenti.

Altri possibili metodi di valutazione della sintomatologia sono la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* di Overall e Gotham nella versione estesa (*BPRS 4.0*) composta da 24 *item* (1988) e la *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* di Kay, Fiszbein e Opler (1987). Sono due interviste strutturate dalla durata di circa 45 minuti, e si avvalgono di informazioni provenienti da più fonti: principalmente l'intervista stessa, a cui si integrano anche il resoconto dei familiari e degli operatori di riferimento, l'osservazione del comportamento nell'ambiente di trattamento e la cartella clinica. La *PANSS* è composta da 30 *item* suddivisi in tre scale: sintomi positivi (ad esempio deliri, allucinazioni, grandiosità), sintomi negativi (come ottusità affettiva, difficoltà di pensiero astratto) e psicopatologia generale (ossia preoccupazione somatica, depressione, scarso controllo degli impulsi, mancanza di cooperazione). Anche la *BPRS*, composta da 24 *item*, indaga all'incirca gli stessi stimoli, con la differenza però che per quanto riguarda la psicopatologia generale il numero di *item* è ridotto, mentre indaga specificatamente il rischio suicidario. Tutti i sintomi vengono valutati su una scala a 7 punti che va da 1

(assente/non valutabile) a 7 (molto grave); l'attribuzione di tale punteggio viene data considerando contemporaneamente la frequenza, la gravità e l'influenza sul comportamento e sull'adattamento del sintomo. Il periodo necessario alla valutazione varia da 1 giorno a 1 mese, ed è deciso dal somministratore sulla base delle esigenze della verifica.

Infine, la valutazione può essere completata con il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2)* o il *Millon Clinical Multiaxial Inventory (MCMI-III)*, che sono adatti ad indagare la sintomatologia in comorbidità. Molto utilizzati, per indagare la struttura di personalità e i meccanismi di difesa dell'individuo, sono invece il *Test di Rorschach* e il *Thematic Apperception Test (TAT)*.

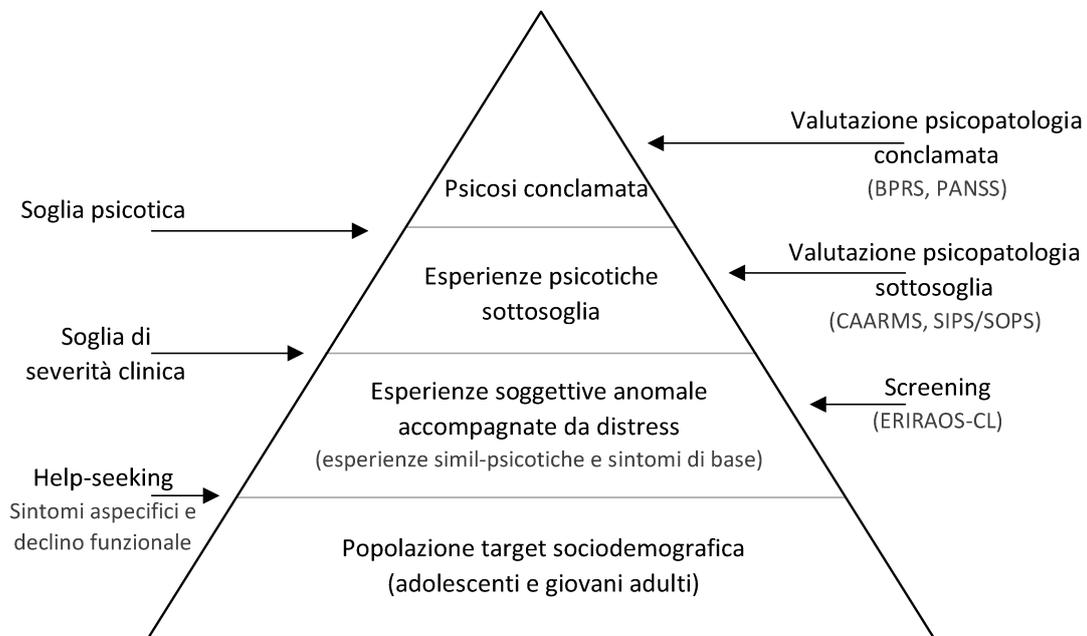


Figura 5. Piramide della valutazione diagnostica negli stati mentali a rischio (fonte: Preti et al., 2012).

Il modello di Klosterkötter, Schultze-Lutter e Ruhrmann del 2008 considera i sintomi di base riscontrabili in fase prodromica (Huber et al., 1975) e gli *UHR* (Figura 6).

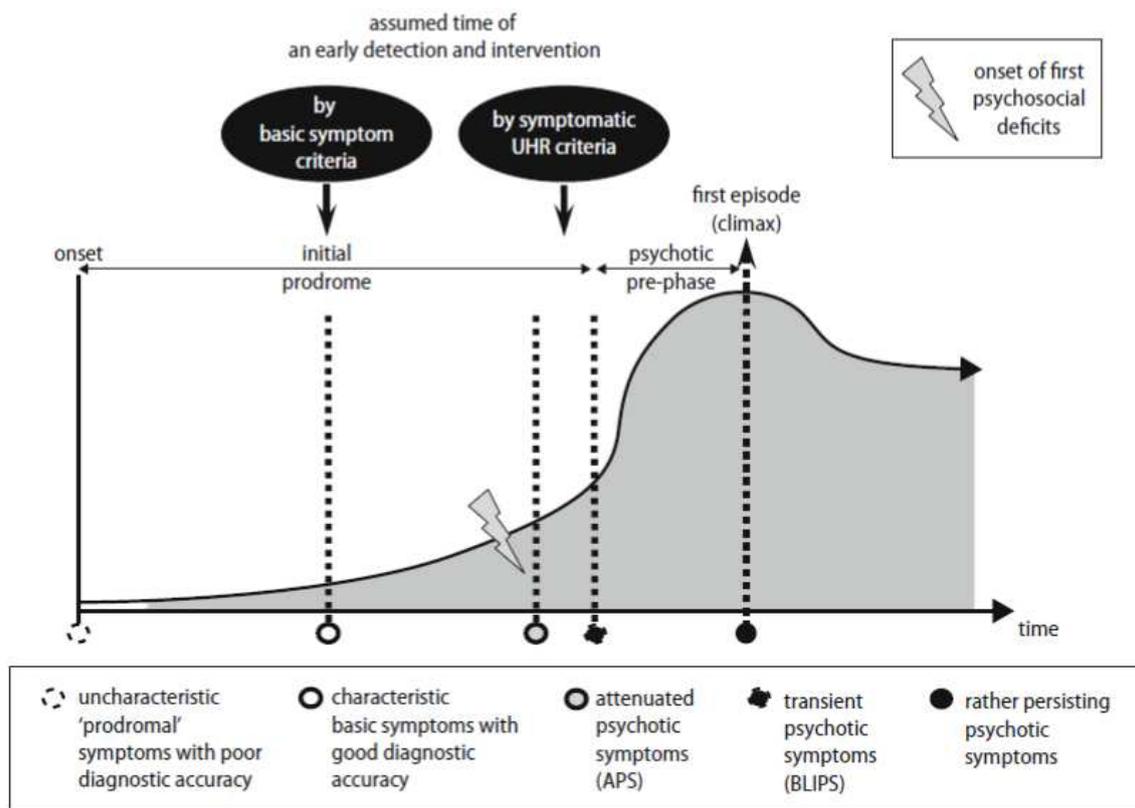


Figura 6. Sviluppo della fase prodromica, dai primi sintomi all'esordio psicotico (fonte: Klosterkötter et al., 2008).

Nel 2009, Schultze-Lutter, ha distinto due fasi costituenti la fase prodromica:

- **Stato prodromico iniziale:** vi è la presenza dei sintomi di base e l'assenza dei sintomi psicotici attenuati (*Attenuated Psychotic Symptoms, APS*);
- **Stato prodromico tardivo:** vi è la presenza sia di APS sia di sintomi psicotici brevi intermittenti (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS*).

Si può quindi concludere che il **cambiamento maggiore** che si verifica riguarda l'**esperienza soggettiva** dell'individuo e si presenta come un disturbo del Sé. Cambiamenti fini a questo livello sono considerati precursori dei successivi sintomi, più drammatici, e rappresentano la caratteristica di tratto primaria ed essenziale della schizofrenia in rapporto causale con la stessa. Diventa perciò fondamentale l'utilizzo di un approccio fenomenologico utile a cogliere tutte queste modificazioni (Parnas et al., 1998). Questo è stato introdotto da Husserl (1913), che ne è considerato il padre, per indicare la psicologia descrittiva delle manifestazioni della coscienza (Jasper, 1959).

A tal proposito Hubner già negli anni '60 propose la **teoria dei sintomi di base**, che sarebbero esperienze soggettive e sensazioni anomale non accessibili all'osservazione clinica e che il soggetto stesso fa fatica a descrivere.

2.1.1 Sintomi di Base

Questi sintomi sono vissuti con disagio e si presentano, con intensità diverse, sia nei periodi pre-morbosi sia in quelli di sintomatologia acuta che in fase di remissione. Possono essere di natura cognitiva, percettiva, affettiva e sociale (Klosterkötter et al., 2001).

Vengono suddivisi in **sintomi di primo livello** e **sintomi di secondo livello**. I primi sono comuni anche ad altri disturbi, come ad esempio sindromi schizoaffettive, depressione maggiore e alcune patologie cerebrali organiche; mentre i secondi sono specifici della schizofrenia, e comprendono sintomi cognitivi e sensazioni corporee anomale. Nella maggior parte dei casi si manifestano primariamente i sintomi di primo livello, successivamente si passa a quelli di secondo livello, per arrivare poi alla sintomatologia clinica conclamata, che è la risultante dei vari tentativi più o meno efficaci di mediazione psicologica volta a far fronte ai sintomi di base e alle conseguenti disabilità (Sanavio, 2016). L'intensificazione dei sintomi di secondo livello porta alla perdita del senso di familiarità che caratterizza il vissuto quotidiano, portando a quella che Blackenburg chiama "**crisi del senso comune**" (Blackenburg, 1971). Questa espressione, secondo Stanghellini (2000), rappresenta, oltre che l'origine della sintomatologia psicotica conclamata, anche la descrizione più precisa del periodo prodromico, che è caratterizzato da cambiamento nel pensiero, nella consapevolezza e nell'atteggiamento verso sé stessi e verso il mondo. Un esempio di sintomi di secondo livello sono i **sintomi percettivi**: inizialmente oggetti, suoni, voci, sguardi, gesti e comportamenti sono percepiti come diversi; e successivamente, con l'impressione che questo cambiamento investa l'intera realtà, vi è un passaggio verso la derealizzazione. L'ultimo *step* a cui è possibile arrivare è l'umore delirante con la percezione che qualcosa di indefinito, inspiegabile e minaccioso sta accadendo. Un altro esempio è costituito dall'**incapacità di controllo e orientamento dei propri pensieri** con il successivo affollamento e la fuga delle idee: l'individuo inizialmente affronta queste difficoltà attraverso un dialogo interno con il quale cerca di ristabilire un parziale controllo, quando però queste percezioni uditive

diventano più frequenti, perentorie, e con un volume più alto, l'individuo perde la capacità di discriminazione tra queste e i propri pensieri; inizia a sentirli "come se" fossero pronunciati da qualcuno di esterno, anche se, in parte, li riconosce ancora come propri. Lo *step* successivo implica l'attribuzione dell'origine di tali voci commentanti all'esterno, diventando così allucinazioni (Sanavio, 2016).

Il passaggio da sintomi di base a psicosi conclamata comprende una tappa intermedia composta da due disturbi specifici e ben delineati: **depersonalizzazione** e **derealizzazione** (Klosterkötter, 1992). La prima prevede che l'individuo viva un'esperienza quasi corporea di cambiamento, in quanto l'identità dell'Io tende a dissolversi, e questo porta, ad esempio, alla possibilità di sentire di avere un'altra identità, di sentirsi più giovane o più vecchio di quello che realmente si è; la seconda, invece, è considerata un disturbo del Sé in cui la struttura e la consapevolezza di quest'ultimo vengono meno, portando l'individuo a vivere un disorientamento che si manifesta con idee di riferimento instabili che si realizzano in esperienze soggettive alienanti (Schultze-Lutter et al., 2007; Sarteschi & Maggini, 1996).

Concludendo, quindi, è possibile sostenere che i sintomi di base:

- non sono osservabili oggettivamente attraverso comportamenti *target* in quanto sono esperienze soggettive dell'individuo e diventano rilevabili per mezzo di dettagliate descrizioni, frutto di una profonda capacità introspettiva, del soggetto;
- sono sensazioni disturbanti che provocano un forte disagio nel soggetto e possono essere alimentati e mantenuti dagli stati emotivi esperiti dallo stesso;
- sono caratterizzati da repentine fluttuazioni di tipo dinamico, indagabili solamente attraverso i ricordi della persona;
- sono sensazioni fortemente destabilizzanti, che si discostano profondamente dalla norma e aumentano la vulnerabilità del paziente, il quale quando li prova sostiene di non aver mai vissuto niente di simile (Bove, 2005).

SB relativi alla sfera del linguaggio comprendono una progressiva destrutturazione dello stesso con conseguente perdita di coerenza e di nessi associativi, ma mantenuta funzione comunicativa, il chiacchiericcio sconnesso prodotto viene chiamato "**linguaggio incoerente**" o "schizofasia" (Sarteschi & Maggini, 1996). Sono presenti deficit anche nel linguaggio ricettivo (Schultze-Lutter et al., 2007; Hansell & Damour, 2007).

Per quanto riguarda, invece, i **disturbi del pensiero formale**, che comprendono alterazioni della struttura del pensiero o delle idee, sono predominanti i disturbi del pensiero astratto come interferenza o blocchi del pensiero, associazione lenta tra i vari pensieri e rallentata elaborazione degli stessi con conseguente difficoltà di eloquio, che risulta faticoso e non spontaneo. Il pensiero, inoltre, risulta pressante e coercitivo, caratterizzato dal continuo rimuginare, interpretabile come il persistere nella coscienza di pensieri che vengono ripetuti continuativamente e acriticamente (Sarteschi & Maggini, 1996). A livello percettivo sono presenti delle **anomalie visive**, tra cui percezione alterata del volto, del corpo (proprio e altrui), visione di *flash* e luci in assenza di stimolo reale (fotopsia), percezione di oggetti più grandi o più piccoli rispetto alle dimensioni reali (macropsia e micropsia) (Schultze-Lutter et al., 2007; Sarteschi & Maggini, 1996), percezione di movimento in stimoli in realtà immobili (pseudo movimenti di stimoli ottici), diplopia, visione distorta, errata stima delle distanze, percezione alterata nella distinzione figura-sfondo, visione parziale o tubolare e mantenimento di stimoli ottici detti “echi visivi” (Schultze-Lutter et al., 2007). Sempre a livello percettivo sono presenti anche **anomalie acustiche**, tra cui alterata intensità/qualità degli stimoli acustici e mantenimento degli stessi (detti “echi acustici”) (Schultze-Lutter et al., 2007).

Per indagare tutti questi sintomi in letteratura sono presenti:

- il *Questionario dei sintomi di base (Frankfurter Beschwerde-Fragebogen, FBF)* di Süllwold (1991) composto da 98 *item* dicotomici (si/no) che sono stati scritti a partire dai racconti dei pazienti. È un *test* autosomministrato con 10 aree d'indagine: perdita di controllo, disturbi percettivi semplici, disturbi percettivi complessi, disturbi del linguaggio ricettivo ed espressivo, disturbi del pensiero, disturbi della memoria, disturbi della motricità, sovrabbondanza degli stimoli, anedonia e ansia, perdita degli automatismi;
- la *Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms (BSABS)* di Gross (1987), che è un'intervista semistrutturata in cui gli *item* sono raggruppati in 5 *clusters* sintomatologici: disturbi cognitivi, disturbi del pensiero, disturbi della percezione e dell'azione (ad esempio difficoltà nel dare inizio e nell'orientare i pensieri, pressione degli stessi, difficoltà nel riconoscere e differenziare le idee e le percezioni) e le cenestesie (come paresi, sensazione di scosse elettriche). Comprende quindi i sintomi

di secondo livello, ossia quelli caratteristici della schizofrenia, per permettere l'identificazione di giovani ad alto rischio di esordio della patologia;

- l'*Examination of Anomalous Self-Experience (EASE)* di Parnas e colleghi (2005) che indaga le esperienze soggettive focalizzandosi sul disturbo della consapevolezza del sé come agente e fonte delle percezioni, dei pensieri e delle azioni. Basato sulle descrizioni fornite dai pazienti, organizza i sintomi in 5 domini: cognizioni e flusso di coscienza, autoconsapevolezza e presenza, esperienze somatiche, demarcazione del sé e transittivismo (ossia riconoscimento di alcune parti di identità aliena al proprio interno), ri-orientamento esistenziale – particolarmente utile per la diagnosi differenziale del disturbo all'interno dello spettro schizofrenico.

Nelson e Raballo (2015) sostengono che questi sintomi di base causino deficit attentivi che rispecchiano alcuni aspetti del **modello dell'ipseità** (dal latino “ipse” = sé stesso) **disturbata**, quali ad esempio l'esperienza di appartenenza corporea, l'incapacità di distinguere il sé dall'altro e l'iper-riflessività, tutti attribuibili a difficoltà del *monitoraggio della fonte* (Schultze-Lutter et al., 2007; Nelson et al., 2014a). A livello attentivo è presente anche la *saliienza aberrante* (Nelson et al., 2014b), ossia attenzione non soppressa per stimoli irrilevanti o famigliari (Kapur, 2003).

2.1.2 Disturbi dell'ipseità

“[...] Quando mi resi conto che questa condizione di vedermi come in un film era permanente, compresi che avrebbe potuto distruggere il nucleo della mia vita”. Paziente schizofrenico all'esordio di malattia (Møller et al., 2000).

La fase prodromica della schizofrenia, come enunciato precedentemente, si caratterizza per la presenza di sensazioni anomale vissute dai pazienti nell'esperienza soggettiva. Si assiste, quindi, ad una perdita di coerenza del proprio Sé che fa sì che vi sia una riorganizzazione della coscienza per mezzo di trasformazioni specifiche dell'ipseità (Sass & Parnas, 2003). Solitamente queste, in questa fase, non sono ancora di intensità psicotica e vengono vissute secondo la modalità del “come se”. Attualmente si pensa che i disturbi del Sé nella schizofrenia dipendano dal Sé implicito, che rappresenta il fondamento dell'esperienza facendo sì che vi sia un'incapacità preriﬂessiva e diminuisca la capacità di attribuire un contesto, una struttura o un'organizzazione all'esperienza (Parnas et al.,

2002). Progressivamente queste difficoltà portano il soggetto da uno stato di ritiro iniziale a un funzionamento di tipo autistico.

Le manifestazioni di disagio vengono suddivise da Parnas e colleghi (1998) in categorie distinte, che comunque si sovrappongono, seguendo una linea di divisione fenomenologica:

- Livello *cliché* di presentazione

Le lamentele riportate dai pazienti sono aspecifiche e per descrivere la loro condizione utilizzano *cliché* come “non sono me stesso”, “ho perso la mia energia”, “non so come vivere”, “ho perso i miei sentimenti e non sono più impegnato”, “forse c’è qualcosa di fisicamente anormale in me”, e così via. Queste espressioni derivano dalle importanti modificazioni riguardanti il modo in cui il soggetto vive sia sé stesso, sia il suo mondo, e riflettono una trasformazione relativa al carico esistenziale fondamentale. È, di conseguenza, importante attribuirvi la giusta importanza e non considerarle solamente per il loro valore di facciata.

- Alterazioni dell’”appartenenza a sé stessi” dei vissuti

Questo rappresenta l’aspetto centrale dell’esperienza pre-schizofrenica, e di conseguenza, dal punto di vista fenomenologico, è collegato anche alle altre categorie. Nelle fasi prodromiche della schizofrenia avvengono delle modificazioni patologiche che conducono ad una alterata funzione dell’ipseità che a sua volta porta ad una dissociazione tra l’esperienza ed il suo aspetto di “appartenenza a sé stessi”. Il nocciolo centrale è la “**mancanza di presenza**”; l’alienazione di sé viene spesso espressa sostenendo “ho perduto il contatto con me stesso”. I pazienti affermano che la loro percezione risulta svuotata in quanto non è accompagnata dal sentimento di stare percependo; infatti, riferiscono “percepisco, ma non sento di percepire”. Questo si applica anche all’ambito dell’esperienza dell’azione e delle relazioni interpersonali, in cui la persona sostiene di sentirsi esclusa dagli altri e mai veramente presente e coinvolta. Tutto ciò porta, oppure, alle volte, è scatenato da, una tendenza all’iper-riflessività. La diminuzione dell’ipseità porta anche a fenomeni di **transitivismo**, ossia fa sì che vengano persi i confini tra mio/non mio, il soggetto sente di essere particolarmente vulnerabile e che potrebbe essere facilmente sopraffatto dagli umori e dagli stati mentali delle altre persone.

- Cambiamenti nell'esperienza corporea

Riguardano disturbi più generali nei quali il paziente perde il suo sentimento di unità psico-corporea, che viene minacciata dagli stati prodromici caratterizzati da episodi micropsicotici che si manifestano con sentimenti di **disconnessione dal corpo** ed esperienze di **disarticolazione corporea**. Ciò che i pazienti riferiscono, oltre ad una forte ansia, sono sentimenti di “andare in pezzi” e di perdita di coerenza corporea.

- Iper-riflessività e spazializzazione dell'esperienza

Il soggetto progressivamente aumenta il monitoraggio e la riflessione sui propri pensieri, sentimenti o azioni fino ad arrivare ad un tormento continuo ed interno che porta gradualmente a perdere ogni forma di automatismo, immediatezza e sintonizzazione emotiva. Queste modalità fanno sì che il paziente arrivi ad una **frammentazione del significato** che si manifesta nell'esperienza di Sé e del mondo, ossia lo portano ad andare incontro ad una scissione dell'Io, a provare un sentimento di inautenticità, a focalizzarsi sul significante e così via. L'iper-riflessività porta anche ad una sempre maggiore spazializzazione dell'esperienza. Le esperienze interne divengono sempre più “opache” e spazializzate, acquisendo sempre più delle qualità cosali, che le rendono affini a degli oggetti fisici. I pensieri vengono descritti come “incapsulati” o “densi” e localizzati. Quando le metafore spaziali diventano preminenti nella descrizione dell'esperienza interna significa che l'iper-riflessività è arrivata ad essere morbosa.

I fenomeni sopra indicati hanno tutti in comune un disturbo della relazione tra il Sé e il mondo. Le normali precondizioni dell'esperienza vengono sostituite da esperienze in cui né l'ipseità, né il mondo sono tacitamente e automaticamente compresi. In questo senso è possibile affermare che i disturbi nell'intenzionalità pre-riflessiva rappresentano il disturbo generatore nella schizofrenia. Bisogna tenere a mente, però, che non tutte le esperienze di Sé morbose si trasformano poi in psicosi schizofrenica, alcune rimangono “compensate”, e per riuscire a distinguere quelle che sono potenzialmente indicative di un episodio psicotico imminente sono necessari ulteriori studi.

2.2 Fase acuta

“[...] Mentre stavo facendo colazione, ho sentito come se la testa di qualcun altro fosse presente e volesse mangiare con me. Si sente come se altre persone volessero conficcare la loro testa nella mia. Mentre masticavo sembrava che un'altra lingua entrasse e prendesse il cibo”. Frase di un paziente esplicitiva dell'esperienza di sé nella schizofrenia (Angyal, 1936).

In questa fase la patologia si manifesta in modo florido attraverso i sintomi caratteristici. Questi vengono suddivisi in tre categorie:

- quelli **positivi** (o **psicotici**), che sono rappresentati da eccessivi ed esagerati processi che normalmente non sono presenti;
- quelli **negativi** (o **deficit**), caratterizzati da un peggioramento del normale funzionamento;
- quelli da **disorganizzazione**, che sono identificabili in processi cognitivi alterati, quali ad esempio memoria operativa o funzioni esecutive alterate (APA, 2013; Kandel et al., 2015).

2.2.1 Sintomi positivi

I tipici sintomi positivi associati alla schizofrenia sono i **deliri** e le **allucinazioni** (nonostante siano presenti anche distorsioni o alterazioni nel linguaggio e nella comunicazione, eloquio e comportamento disorganizzati, comportamento catatonico e agitazione).

Il delirio

Nel DSM-5 i deliri vengono definiti come *“[...] convinzioni fortemente sostenute che non sono passibili di modifica alla luce di evidenze contrastanti”* (APA, 2013). Si può quindi dire che sono delle disfunzioni dei processi cognitivi che si trovano alla base della formazione delle credenze (Connors & Halligan, 2020). Queste ultime sono delle rappresentazioni mentali della realtà, fondamentali per l'organizzazione della maggior parte della propria esperienza. Ciò che viene influenzato da questo processo non è solamente il pensiero, ma anche la percezione, lo stato emotivo e l'esperienza interiore dell'individuo stesso (Gipps & Fulford, 2004).

Le definizioni fornite dal DSM si sviluppano attorno a quattro principali criteri diagnostici: i deliri sono delle credenze false, che si basano su deduzioni errate della realtà, non condivise da altri appartenenti alla propria sottocultura e a cui l'individuo crede sebbene vi siano delle prove palesi del contrario (Hu, 2003).

Brockington (1991) ha inoltre illustrato quattro fattori che mantengono il delirio, che sono: il fatto che questo si consolidi nella mente risultando difficilmente removibile, che diventi necessario per mantenere un senso di integrità e coerenza nel soggetto, in quanto viene confermato dai comportamenti delle persone vicine al soggetto che, di conseguenza, confermerà le sue credenze, ed infine per preservare la bassa autostima causata dall'emarginazione e dal criticismo degli altri.

I deliri associati allo spettro schizofrenico sono i cosiddetti “**deliri politematici**”, il pensiero delirante quindi non si limita ad unico aspetto della vita, ma è pervasivo (Porcher, 2016). Sono inoltre definiti “**bizzarri**” in quanto il loro contenuto non è plausibile e prevedono una perdita di controllo sulla propria mente o sul proprio corpo. L'individuo può percepire i propri pensieri come non suoi, ma indotti da altri (es. *delirio di inserzione del pensiero*), o può pensare che i propri pensieri siano stati “rubati” da forze esterne (es. *delirio di furto del pensiero*); inoltre può percepire i propri agiti o i propri movimenti come manipolati da altri agenti e causati dall'intromissione da parte di forze esterne (es. *deliri di controllo*) (Fuchs et al., 2014). Sono spesso legati a dei deficit di elaborazione delle informazioni e a modalità di pensiero di tipo perseverante, che fanno sì che gli stimoli sensoriali vengano filtrati e interpretati in maniera distorta (Butler & Braff, 1991). Inoltre, rappresentano, per l'individuo, una rivelazione sul mondo che permette di arrivare ad una nuova consapevolezza sulla realtà (Stanghellini & Raballo, 2015).

Il 67% delle persone con schizofrenia riferisce **deliri di riferimento**, mentre il 30% riporta deliri grandiosi o religiosi (Wing et al., 1974). I primi prevedono che l'individuo percepisca in determinati comportamenti, eventi, o nei mezzi di comunicazione, dei messaggi segretamente diretti a lui (Davies & Coltheart, 2000). Si associano spesso a deliri di persecuzione, di cui spesso sono la causa e che sorgono come esacerbazione dell'autoreferenzialità (Startup & Startup, 2005), e **deliri di grandezza**. Questi ultimi sono caratterizzati dall'ipotesi delirante secondo cui l'individuo pensa di possedere poteri

particolari, ricchezze, di essere una persona straordinaria o di avere una missione di vita estremamente importante (Leff et al., 1976). È stato osservato, da Larøi e Van der Linden (2005), che un fattore predisponente per lo sviluppo di questo delirio potrebbe essere “l’autocoscienza cognitiva”, ossia la predisposizione a rivolgere particolare attenzione ai propri pensieri e a monitorare costantemente le proprie idee. Il **delirio di persecuzione, o paranoide**, è una convinzione dell’individuo delirante che qualcuno stia cospirando contro di lui. È convinto che una persona, un’associazione o una qualche forza esterna voglia ferirlo, danneggiare la sua reputazione, farlo impazzire o addirittura ucciderlo (Wing et al., 1974). Per quanto riguarda i **deliri religiosi**, invece, l’individuo sostiene di essere sotto il controllo di una divinità che lo manipola o si impossessa addirittura del suo corpo, una caratteristica centrale è infatti quella della passività. Possono esservi associate anche **idee grandiose**, in cui il contenuto del delirio riguarda una percezione straordinaria di sé stessi (es. convinzione di essere Dio, Gesù o altre divinità) o l’idea di dover portare a termine un piano dettato da Dio (Iyassu et al., 2014). Nella maggior parte dei casi questo delirio è associato ad allucinazioni uditive, in cui i pazienti sostengono di aver sentito la voce di Dio o del diavolo. Nel XIX secolo, quando la religione aveva un ruolo più importante, i pazienti schizofrenici ne soffrivano tre volte tanto rispetto ad oggi (Cook, 2015). Un delirio molto simile, ma con un soggetto diverso, è il **delirio di controllo alieno**, in cui il paziente sostiene che una forza esterna, come un’altra persona, un’entità aliena o religiosa, potenze governative o un dispositivo elettronico, controllino alcuni suoi movimenti (Pacherie et al., 2006). In questo caso, le proprie esperienze vengono vissute come spersonalizzate o disincarnate, in quanto non sentono di avere un controllo sui loro movimenti, ma di essere delle marionette mosse da altri (Langdon & Coltheart, 2000).

Altri deliri, molto rari, che sono stati riscontrati in pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico sono il **delirio nichilistico di Cotard**, in cui il paziente ha la convinzione delirante di essere inesistente e allo stesso tempo ha la percezione di non poter mai morire davvero (Dieguez, 2018), e il **delirio di misidentificazione allo specchio** in cui il paziente non riconosce la propria immagine e sostiene di non essere lui quello riflesso, ma che si tratti di un estraneo che ha assunto le sue sembianze (Coltheart, 2011).

Allucinazioni

Le allucinazioni sono definite, nel DSM-5, come “[...] esperienze simil-percettive che si verificano senza uno stimolo esterno”. Non sono sotto il controllo volontario e possono presentarsi in qualunque modalità sensoriale. Le più comuni nella schizofrenia sono le allucinazioni uditive, riscontrate nel 74% di pazienti affetti da tale patologia (Sartorius et al., 1974). Queste si presentano come voci, familiari o non familiari, che vengono percepite come separate dai propri pensieri (APA, 2013).

Le allucinazioni possono essere di vario tipo, e possono comprendere anche i sintomi di primo rango di Schneider (1968); si trovano infatti:

- **Allucinazioni visive**, che possono andare dalla visione di scintille fino ad avere una tridimensionalità, solidità e movimento (Sarteschi & Maggini, 1996);
- **Allucinazioni uditive**, che possono variare da semplici rumori fino a parole (anche neologismi) e frasi. Possono essere percepite con intensità di volume differente, dal bisbiglio fino alle urla di voci che stanno litigando ed è possibile distinguerne il sesso. Da uno studio di tipo comportamentale è emerso che i pazienti con allucinazioni uditive spesso tendono ad attribuire ad una fonte esterna la loro stessa voce quando questa viene ascoltata da una registrazione (Allen et al., 2004). Le più invalidanti, riferiscono i pazienti, sono le voci dialoganti che commentano le sue azioni oppure che ripetono ad alta voce ciò che lui sta pensando (*eco del pensiero*), e quelle di tipo imperativo, che dettano ordini e lo inducono a compiere gesti ad alto rischio di danni fisici come, ad esempio, autolesionismo o addirittura suicidio (Sarteschi & Maggini, 1996; Sass & Parnas, 2003; Kandel et al., 2015). Queste voci, alle volte, possono anche ordinare al paziente di fare del male ad altre persone, con la conseguenza di poter risultare molto pericoloso, in quanto può arrivare ad essere violento nei confronti altrui con scoppi di rabbia improvvisi;
- **Allucinazioni olfattive e gustative**, che si presentano congiuntamente in quanto a livello fisiologico sono due percezioni altamente collegate. Spesso sono spiacevoli, con odori nauseanti e sapori metallici o disgustosi in stati di alterazione della coscienza. Le allucinazioni di questo tipo piacevoli sono molto rare (Sarteschi & Maggini, 1996);
- **Allucinazioni somatiche**, sono caratterizzate da percezioni distorte di tutto il corpo in cui al paziente sembra che questo stia diventando di legno o che si stia

progressivamente decomponendo. Possono comprendere anche singoli organi o organi sessuali; in questo secondo caso vengono percepite delle vere e proprie aggressioni corporali di masturbazione, sodomizzazione, penetrazione, che tentano di essere arginate con strategie compensatorie come occlusioni della bocca, della vagina e dell'ano (Sarteschi & Maggini, 1996);

- Altri tipi di allucinazioni, infine, comprendono quelle **tattili** (come formicolii) e **termiche** (con esperite folate di vento caldo o freddo), **idriche** (in cui la sensazione è quella di toccare perennemente qualcosa di bagnato), **cinestesiche o motorie** in cui all'individuo sembra di muoversi quando in realtà non lo sta facendo o si sente forzato o inibito nel compiere una determinata azione (Sarteschi & Maggini, 1996).

Sono presenti anche pseudo allucinazioni, chiamate **allucinosi**, che sarebbero delle *percezioni anomale senza oggetto provenienti dall'esterno* e, più raramente, le **illusioni**, ossia *percezioni distorte di oggetti che esistono realmente*.

2.2.2 Sintomi negativi

Questa tipologia di sintomi spiega una parte sostanziale della disabilità associata alla schizofrenia, in quanto sono difficili da trattare perché non rispondono ai farmaci e permangono anche oltre l'episodio acuto.

Tra questi è possibile trovare:

- **diminuzione dell'espressione emotiva** con alterazioni o appiattimento affettivo che si dimostra attraverso uno sguardo fisso nel vuoto, muscolatura del viso immobile, tono di voce piatto (Mucci et al., 2015), movimenti di mani, testa e volto quasi assenti (APA, 2013). Questa carenza vale solamente per l'*emotività espressa*, in quanto i soggetti riferiscono di provare emozioni con la stessa, se non maggiore, intensità rispetto alle persone che non presentano questo disturbo (Kring & Moran, 2008);
- **abulia**, caratterizzata da una mancanza di iniziativa e di motivazione, incapacità di portare a termine le attività quotidiane;
- **alogia**, ossia *output* vocale minimo, eloquio ridotto (Tandom et al., 2013);
- **anedonia**, cioè incapacità di provare piacere, soprattutto quello *anticipatorio*, ossia quello che ci si aspetta di provare a seguito di determinati eventi o attività; mentre quello *consumatorio*, ossia esperito nel "qui e ora" o in presenza di qualcosa di

piacevole, rimane invariato (Gard et al., 2007; Kring, 1999; Kring & Caponigro, 2010);

- **asocialità**, cioè mancanza di interesse per le interazioni sociali e relazione superficiale con gli altri.

Si tratta quindi di sintomi in cui vi è una perdita, una riduzione di determinanti funzioni fisiologiche.

2.2.3 Sintomi disorganizzati

Ne fanno parte l'eloquio e il comportamento disorganizzato.

Per quanto riguarda l'**eloquio disorganizzato** questo viene chiamato anche **disturbo formale del pensiero**, ed è caratterizzato dall'incapacità di organizzare le idee e di parlare in modo che un ascoltatore possa comprendere. Questo avviene a causa della *perdita di nessi associativi* o del *deragliamento* (in cui l'individuo passa da un argomento all'altro senza un senso preciso), della *tangenzialità* (in cui le risposte alle domande che gli vengono fatte non sono correlate o lo sono solamente in parte), dei *neologismi*, ed *ecolalia*, ossia ripetere a "pappagallo", nei casi più gravi si può arrivare alla totale incoerenza dell'eloquio e all'"*insalata di parole*" (Hansell & Damour, 2007). È associato a problemi a livello delle funzioni esecutive, ossia il *problem solving*, la capacità di pianificare e quella di operare associazioni tra pensieri ed emozioni; è inoltre collegato anche alla capacità di cogliere informazioni semantiche, ossia legate al significato delle parole (Kerns & Berenbaum, 2002, 2003).

Infine, il **comportamento grossolanamente disorganizzato** si contraddistingue per *comportamenti bizzarri* come abbigliamento inconsueto, agitazione improvvisa, infantilismi, movimenti stereotipati, flessibilità cerea (il soggetto assume delle posture rigide per ore) e *catatonìa* (ossia assenza di reattività agli stimoli ambientali) che può assumere la forma di resistenza al movimento, mantenimento di una postura rigida, inappropriata o bizzarra fino ad arrivare all'assenza di risposte verbali e motorie (mutismo e stupor); si può ritrovare anche un *eccitamento catatonico*, che si caratterizza per un'attività motoria non finalizzata ed eccessiva senza un'apparente motivazione (Hansell & Damour, 2007; APA, 2013).

2.3 Fase residuale

Si caratterizza per l'assenza di sintomatologia psicotica, ma per presenza di prove oggettive della patologia; il paziente ha precedentemente soddisfatto i criteri per poter stilare la diagnosi.

Può rappresentare una fase di transizione in cui il paziente migliora dopo un episodio psicotico, oppure persiste in una condizione di cronicità (Hansell & Damour, 2007), in quanto raramente torna ad una vita completamente normale dopo aver esperito diversi episodi psicotici (Kandel et al., 2015).

Capitolo 3

DEFICIT NEURALI E ANOMALIE CEREBRALI

Non esiste un *marker* specifico indicativo della presenza di patologia, o per lo meno questo non è ancora stato trovato. Grazie allo sviluppo delle neuroscienze e all'utilizzo di tecniche di *neuroimaging*, associate a studi neuropatologici e neurofisiologici, però, è stato possibile riscontrare in maniera sempre più accurata la presenza di deficit anatomico-strutturali che rispecchiano ciò che, grazie ai *test* di *performance* cognitiva, si rileva. Queste anomalie nell'attività neurale sono evidenziabili da prove che valutano la memoria a breve e lungo termine, compiti di *decision-making* e di elaborazione delle emozioni. Una batteria tradotta e adattata ai valori normativi italiani da Anselmi e colleghi (2008) utilizzata per la valutazione di soggetti con schizofrenia e soggetti ad alto rischio di svilupparla è la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)* di Keefe e colleghi (2004). Include prove per la valutazione della memoria verbale (utilizzando il richiamo di una lista di parole), memoria di lavoro (con il riordinamento di sequenze di cifre), coordinazione e velocità psicomotoria (avvalendosi del *test* dei gettoni), fluenza fonologica e semantica (con la produzione di parole), velocità di elaborazione (richiedendo l'associazione simboli-numeri) e funzioni esecutive e di pianificazione (utilizzando la *Torre di Londra*). Sono inoltre presenti forme parallele delle singole prove per ridurre l'effetto pratica in caso di ripetizione nel tempo, e richiede poco più di mezz'ora per l'intera somministrazione (Sanavio, 2016).

Ciò che è emerso è che la schizofrenia è associata sia a cambiamenti strutturali, sia funzionali nella corteccia e nelle connessioni tra le diverse regioni corticali. Le anomalie maggiormente riscontrate sono una riduzione del volume dell'intero cervello, una dilatazione dei ventricoli e una disfunzione della corteccia prefrontale, della corteccia temporale e delle regioni cerebrali circostanti (Kring et al., 2016), mentre da ricerche più recenti ciò che si riscontra sono cambiamenti progressivi che prevedono una riduzione della materia grigia e l'interrotta integrità della materia bianca (Karlsgodt et al., 2010).

Anche per quanto riguarda la cognizione sociale e l'empatia è presente un vero e proprio *network*, e grazie a diverse tecniche di *neuroimaging* è stato possibile identificarne le basi neurali, funzionali ed anatomiche, e di conseguenza gli esiti delle eventuali alterazioni.

3.1 Alterazioni strutturali e funzionali

3.1.1 Dilatazione ventricolare

Una delle prime scoperte che è stata fatta utilizzando delle tecniche di *imaging* è stata a livello strutturale, utilizzando inizialmente la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) (*Computerized Axial Tomography, CAT*) e successivamente la Risonanza Magnetica (MR) (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*). I risultati ottenuti mostravano come i pazienti con schizofrenia erano caratterizzati da un allargamento dei ventricoli, soprattutto il terzo e quello laterale (Tamminga & Medoff, 2000), e in modo più marcato nel lobo temporale, in particolare nell'emisfero sinistro (Crow et al., 1989).

La dimensione ventricolare è un'indicazione grezza e non specifica di disfunzione cerebrale, e si ipotizza possa essere solamente un epifenomeno della malattia (Tamminga & Medoff, 2000), non è inoltre presente solamente in questo disturbo, ma anche in altre condizioni psicopatologiche, come nel disturbo bipolare con caratteristiche psicotiche (Rieder et al., 1983). Da diversi studi emerge come questa dilatazione sia presente, in alcuni individui, sia all'esordio del disturbo che per tutto il suo decorso (Kempton et al., 2010; Olabi et al., 2011; Wright et al., 2000).

Circa il 25% dei pazienti con schizofrenia cronica presenta un allargamento importante (Figura 7; Frith et al., 1995). Questo dato risulta particolarmente importante in quanto permette di escludere un possibile coinvolgimento dei farmaci e dei loro effetti collaterali (Haijma et al., 2013).

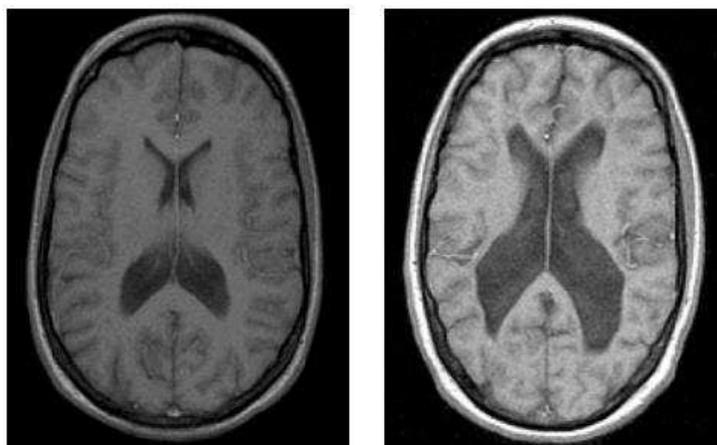


Figura 7. Ventriculomegalia in gemelli monozigoti discordanti osservati tramite MRI T2. Gemello sano a sinistra e gemello con schizofrenia a destra (fonte: Woolley et al., 2005).

Da studi su gemelli omozigoti (McNeil et al., 2000; Suddath et al., 1990) emerge come questo ingrandimento sia presente solamente nel gemello affetto dalla patologia, indicando quindi che l'origine di queste anomalie cerebrali non sia genetica. Questa dilatazione ventricolare appare correlata ad una compromissione della *performance* in *test* neuropsicologici, scarse capacità funzionali prima dell'esordio del disturbo e scarsa risposta alla farmacoterapia (Andreasen, et al., 1982; Weinberger et al., 1980). Tuttavia, questa dilatazione risulta modesta e non presente in tutti i pazienti schizofrenici, in quanto alcuni presentano una dimensione ventricolare uguale ai soggetti sani. Inoltre, questa anomalia risulta presente già molto precocemente rispetto all'insorgere della malattia, indicando quindi che possa riflettere alterazioni precoci del neurosviluppo che potrebbero rendere il cervello più vulnerabile nel tardo sviluppo (Pantelis et al., 2005; Rapoport et al., 2005). Questa vulnerabilità, combinata a fattori ambientali come eventi stressanti e abuso di sostanze, può portare allo sviluppo della schizofrenia (Pantelis et al., 2005; Rapoport et al., 2005).

3.1.2 Corteccia temporale e regioni adiacenti

Da diverse ricerche è emerso che sono presenti anomalie strutturali e funzionali nella corteccia temporale, inclusi il giro temporale, l'ippocampo, l'amigdala e il cingolo anteriore. A livello strutturale ciò che è stato trovato è una diminuzione dell'ordine del 5% del loro volume (Tamminga & Medoff, 2000). Una riduzione della materia grigia corticale si riscontra, invece, sia nelle regioni temporali sia in quelle frontali (Gur et al., 2000), mentre un volume ridotto è stato trovato nei gangli della base (come ad esempio nel nucleo caudato), nel pulvinar del talamo posteriore (Andreasen et al., 1994), nell'ippocampo e nelle strutture limbiche (Keshavan et al., 1998; Lim et al., 1998; Mathew et al., 2014; Nelson et al., 1998; Velakoulis et al., 1999). La perdita della materia grigia è stata correlata all'esito clinico della malattia, e alterazioni volumetriche associate ad una prognosi peggiore (Cahn et al., 2002; Pol et al., 2004).

In riferimento all'amigdala è stato trovato da Fujiwara e colleghi (2015) che le sue dimensioni in pazienti con schizofrenia sono diminuite rispetto che nei controlli sani, e questo correla con una *performance* deficitaria di riconoscimento delle emozioni, soprattutto per quanto riguarda paura, disgusto e tristezza. Un suo ruolo potrebbe essere compreso anche nei deliri persecutori, che sono caratterizzati da una valutazione erronea

di minacce sociali (Green & Phillips, 2004). Anche il giro fusiforme e la corteccia cingolata anteriore, implicati nella capacità di riconoscimento delle emozioni a partire da espressioni facciali, risultano anomali sia dal punto di vista del volume, che per la minore irrorazione sanguigna.

Per quanto riguarda l'ippocampo, dei dati interessanti provengono da uno studio di Steen e colleghi (2006) in cui è stata utilizzata RM, ed è stato trovato che questo risulta essere ridotto anche in pazienti al primo episodio di schizofrenia (*First Episode of Schizophrenia, FES*); Boss e colleghi (2007) hanno invece riscontrato un volume ippocampale diminuito anche nei parenti di primo grado di pazienti con schizofrenia, dato non riscontrato in parenti di primo grado di individui non schizofrenici, e questo potrebbe riflettere una combinazione di fattori genetici e ambientali. Inoltre, l'interesse per questa struttura è legato anche alla sua stretta connessione con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA*), che risulta alterata soprattutto nelle fasi più precoci della schizofrenia (Walker et al., 2008; Walker et al., 2013); questa alterazione, combinata alla reattività allo stress tipica del disturbo, è probabile che contribuisca alla riduzione del volume ippocampale osservato nei soggetti con schizofrenia (Walker et al., 2013).

Da una meta-analisi di Honea e colleghi (2005) che ha utilizzato la tecnica della *Voxel-Based Morphometry (VBM)* per indagare la presenza o meno di anomalie strutturali nel cervello di pazienti con schizofrenia è stata inoltre riscontrata atrofia corticale in questi ultimi rispetto che ai controlli sani a livello di: giro temporale superiore sinistro e lobo temporale mediale sinistro (alterate in più del 50% degli studi), giro paraippocampale sinistro, giro temporale superiore destro, giro frontale inferiore sinistro e giro frontale mediale sinistro (alterate nel 50% degli studi; Figure 8, 9 e 10).

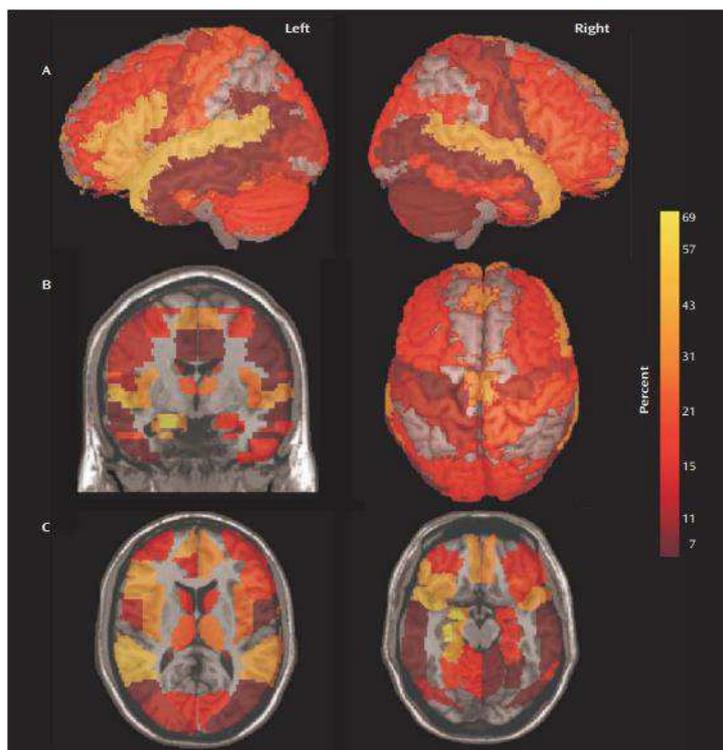


Figura 8. Regioni cerebrali in cui sono stati riscontrati deficit di volume significativi nei pazienti con schizofrenia, i diversi colori indicano la percentuale di studi in cui la lesione in questione è stata riscontrata. A. intero cervello; B. vista coronale e un'immagine tridimensionale assiale; C. vista assiale (fonte: Honea et al., 2005).

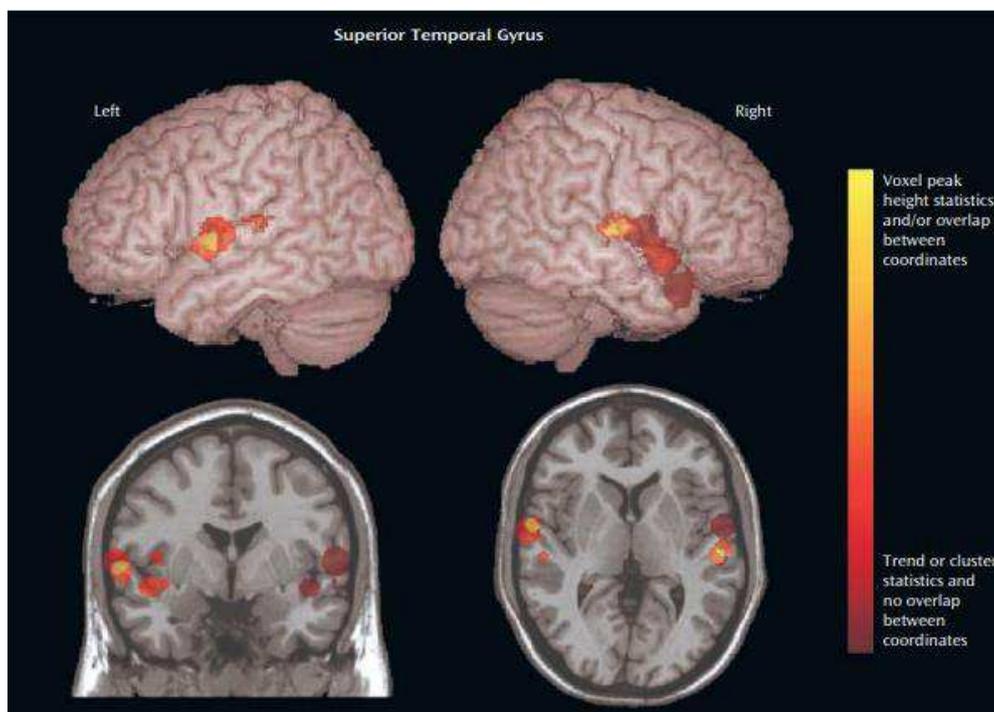


Figura 9. Deficit di volume significativi nel giro temporale superiore in pazienti con schizofrenia. In alto sono raffigurate le immagini 3D sx e dx, in basso a sinistra vi è una visione coronale e a destra una assiale. La scala dei colori va dal rosso scuro che rappresenta una assenza di sovrapposizione tra le coordinate, al giallo, che indica le aree con sovrapposizione maggiore (fonte: Honea et al., 2005).

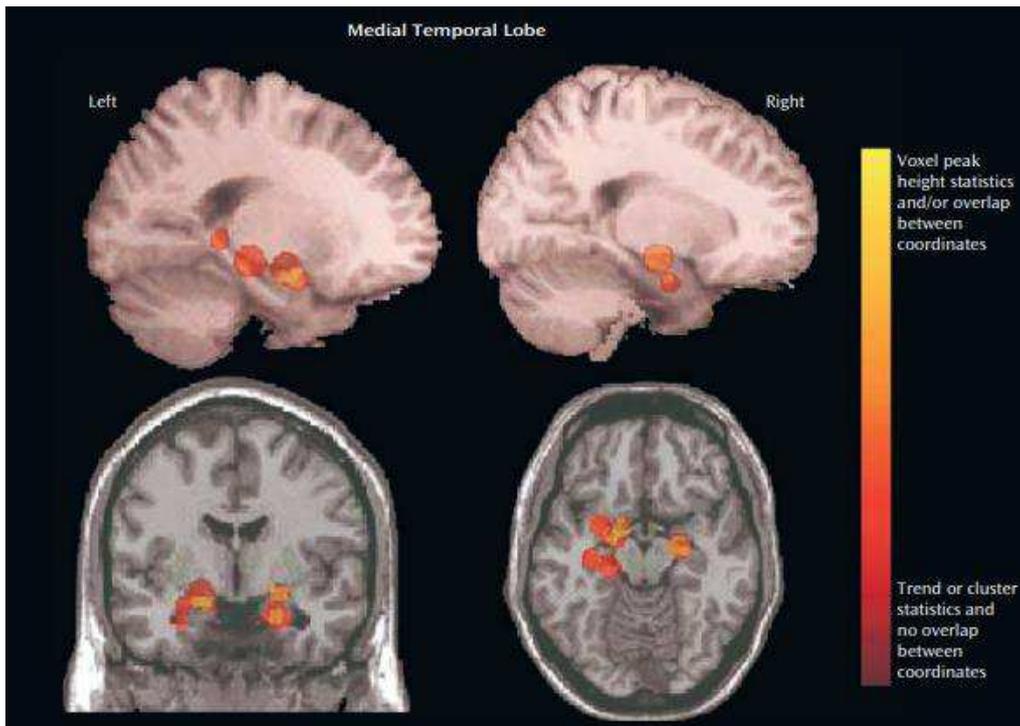


Figura 10. Deficit di volume significativi nel lobo temporale mediale (compresi l'amigdala e l'ippocampo) in pazienti con schizofrenia. In alto sono raffigurate le immagini 3D sx e dx, in basso a sinistra vi è una visione coronale e a destra una assiale. La scala dei colori va dal rosso scuro che rappresenta una assenza di sovrapposizione tra le coordinate, al giallo, che indica le aree con sovrapposizione maggiore (fonte: Honea et al., 2005).

3.1.3 Corteccia prefrontale e fattori correlati

Si ritiene che la corteccia prefrontale svolga un ruolo importante all'interno della schizofrenia, infatti è noto come questa sia implicata in processi come il linguaggio, la capacità decisionale (*decision making*), l'emozione e il comportamento finalizzato – tutti aspetti che nella schizofrenia sono altamente disturbati. Infatti, individui con il disturbo ottengono prestazioni inferiori rispetto ai controlli con assenza di patologia in *test* neuropsicologici utili a rivelare la funzionalità delle aree prefrontali, compresa la memoria di lavoro o la capacità di trattenere in memoria informazioni (Barch et al., 2002; Barch, 2003; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Alcuni autori sostengono inoltre che la prestazione in determinati *test* peggiori nel periodo precedente all'esordio di malattia fino all'avvicinamento dei soggetti ai 40 anni di età (Meier et al., 2014).

Come precedentemente accennato, inoltre, riduzioni della materia grigia e del volume complessivo interessano la corteccia prefrontale (Figura 11; Buchanan et al., 1998; Ohtani et al., 2014; Sun et al., 2009).

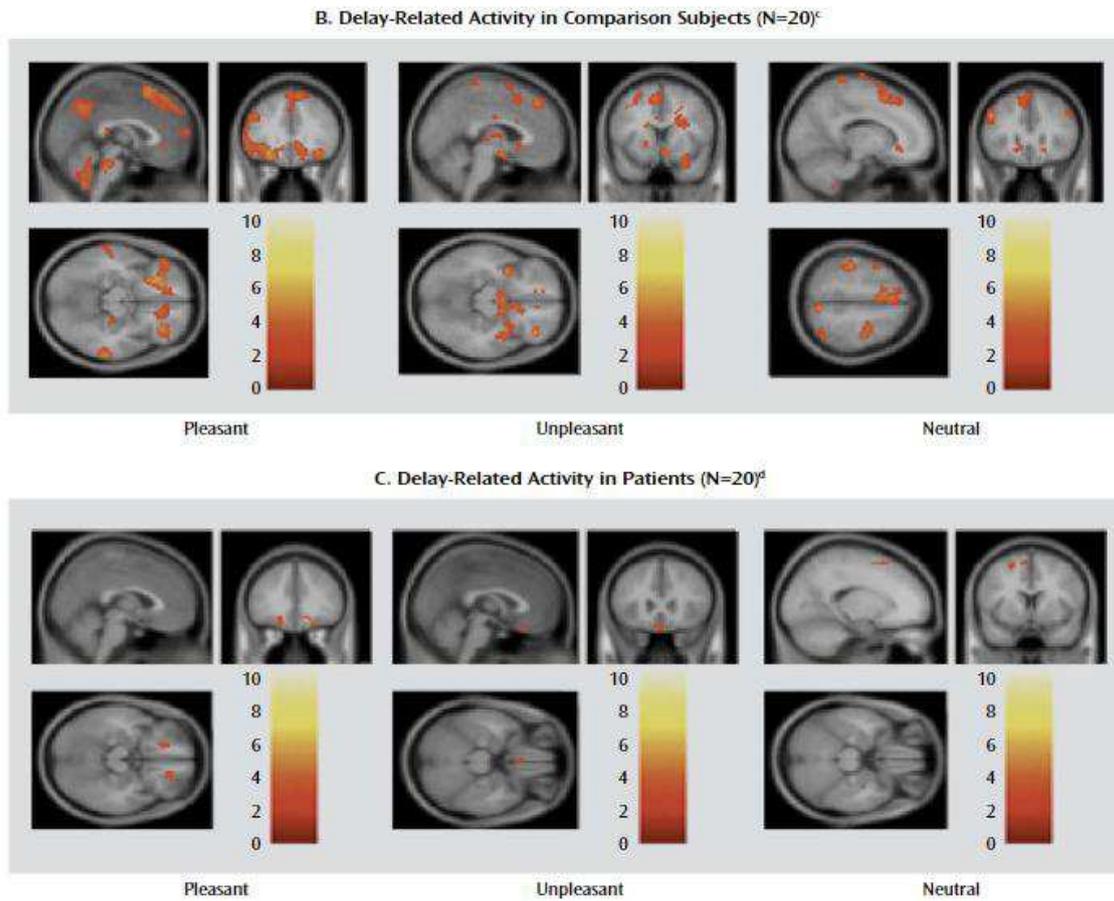


Figura 11. Attività cerebrale in soggetti di controllo e pazienti con schizofrenia successivamente ad un'attività di esperienza emotiva con immagini a valenza piacevole, spiacevole e neutra. Per ogni tipo di stimolo ciò che si nota è una maggiore attività per i soggetti sani rispetto ai pazienti nelle aree frontali, in particolare si evidenzia una attivazione maggiore nelle corteccie prefrontali dorsolaterale, mediale e ventrolaterale per stimoli piacevoli, nei gangli frontali mediali (area motoria supplementare) e basali per stimoli spiacevoli e nelle corteccie prefrontali dorsolaterale, ventromediale e ventrolaterale per stimoli neutri (Fonte: Ursu et al., 2011).

Questa, è caratterizzata anche da un metabolismo del glucosio più basso, evidenziabile tramite studi di *brain imaging* mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (*Positron Emission Tomography, PET*) durante lo svolgimento di *test* neuropsicologici delle funzioni tipiche di tale regione cerebrale (Bechsbaum et al., 1984), tra cui attenzione e memoria di lavoro. Solitamente quando quest'area viene attivata il metabolismo del glucosio aumenta, mentre in pazienti con schizofrenia, soprattutto con sintomi negativi, questo non accade, bensì, oltre a prestazioni mediocri ai *test*, ciò che si nota, grazie alla Risonanza Magnetica Funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI*), è un'attivazione minore di flusso ematico cerebrale (*regional Cerebral Blood Flow, rCBF*) nella corteccia prefrontale (Potkin et al., 2002; Weinberger et al., 1988) e nella corteccia

frontale (corteccia cingolata anteriore e giro frontale mediale) (Holcomb et al., 1996) durante lo svolgimento degli stessi *test* (Barch et al., 2001; MacDonald & Carter, 2003). Per quanto riguarda questo ultimo dato, però, un laboratorio ha riscontrato un aumento di *rCBF* nella corteccia frontale nella schizofrenia, rispetto a persone sane, in un compito di memoria di lavoro. Questa evidenza contrasta quanto detto precedentemente, pertanto sono necessari ulteriori studi che vadano a chiarire queste discrepanze, tenendo in considerazione le variabili del soggetto, le richieste delle varie prestazioni e la fase di malattia in cui si trova l'individuo (Tamminga & Medoff, 2000). Infine, la ridotta attivazione frontale, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale, correla con la presenza e la gravità dei sintomi negativi (O'Donnell & Grace, 1998; Othani et al, 2014), che a sua volta è collegata all'ipoattività della dopamina nella corteccia frontale.

Studi più recenti si stanno concentrando sulla corteccia cingolata anteriore e la sua ridotta attivazione (Tamminga et al., 1992; Andreasen et al., 1992; Heckers et al., 1999), e l'ippocampo che, invece, risulterebbe maggiormente attivato, (Medoff et al., 2001) come potenzialmente primariamente coinvolti nel processo psicotico, inoltre un ruolo dei gangli della base non può essere escluso (Carlsson & Carlsson, 1990).

Da uno studio di Cannon e colleghi (2002) in cui è stata utilizzata la RM su gruppi di gemelli monozigoti e dizigoti in cui solamente uno dei gemelli era affetto da schizofrenia, e gemelli di controllo sani, ciò che è emerso è che una riduzione di materia grigia è presente nei soggetti a rischio di sviluppare la patologia. Secondo questi autori, inoltre, la perdita di materia grigia non dipende da fattori genetici bensì da fattori ambientali, legati ad esempio allo sviluppo.

È bene sottolineare che, nonostante la riduzione di materia grigia nella corteccia prefrontale e temporale, il numero di neuroni non appare ridotto, ma ciò che emerge da diversi studi è che ciò che risulta perso potrebbero essere le “spine dendritiche” (Figura 12), ossia quelle piccole protuberanze in cui gli impulsi nervosi provenienti da altri neuroni vengono ricevuti in corrispondenza della sinapsi (Glausier & Lewis, 2013; Goldman-Rakic & Selemon, 1997; McGlashan & Hoffman, 2000).

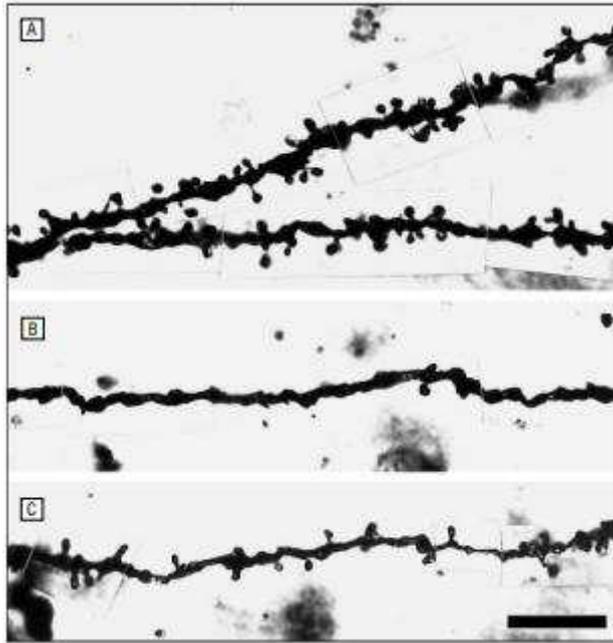


Figura 12. Differenza di densità di spine dendritiche nei neuroni piramidali del terzo strato della corteccia prefrontale dorsolaterale, area caratterizzata dal maggior decremento, tra un soggetto sano (A) e due soggetti con schizofrenia (B) e (C) (fonte: Glantz & Lewis, 2000).

In uno studio longitudinale che comprendeva pazienti in cui la schizofrenia era insorta nella fanciullezza emerse inoltre che vi è una correlazione tra la perdita di sostanza grigia e l'allargamento dei ventricoli con il tempo d'insorgenza e la durata della malattia. In questi individui il *pruning* sinaptico, ossia la riduzione di contatti sinaptici data dalla selezione e dal mantenimento di quelli che vengono effettivamente utilizzati, risulta essere pronunciato (Rapoport et al., 1999).

Un altro studio che ha correlato il possibile processo eccessivo di *pruning* con la conseguente perdita e diminuzione sproporzionata di materia grigia in individui con schizofrenia nella corteccia temporale, compreso il giro temporale superiore, nell'area parietale, nell'area motoria supplementare, e nella corteccia frontale superiore (tutte aree che durante il periodo adolescenziale vanno in contro ad un ridimensionamento), è quello di Thomson e colleghi (2001) su adolescenti sani e schizofrenici che ha utilizzato una tecnica di *neuroimaging* (Figura 13).

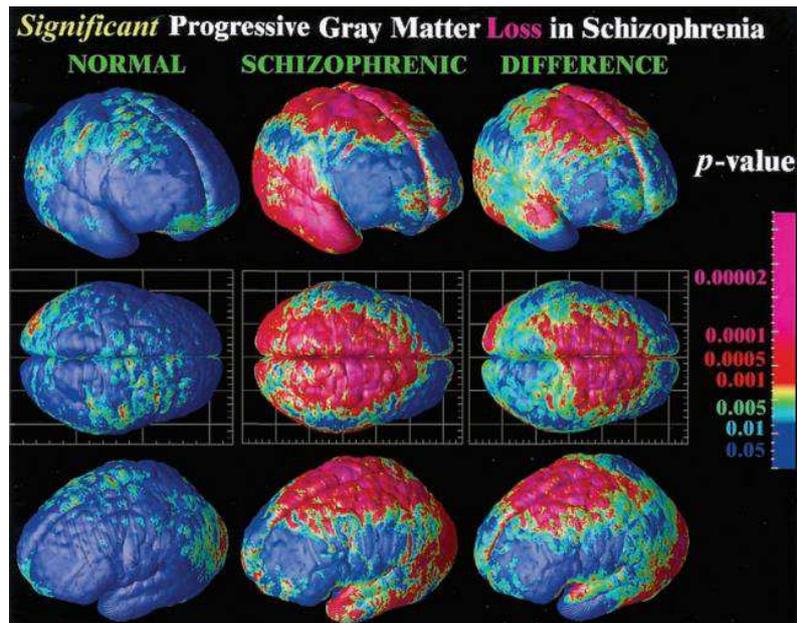


Figura 13. Significativa e progressiva perdita di materia grigia negli adolescenti con schizofrenia confrontati con adolescenti sani (fonte: Thompson et al., 2001).

Grazie all'utilizzo della *fMRI* è stato possibile, inoltre, rilevare una funzionalità alterata della corteccia prefrontale, cingolata e temporale (McGuire & Matsumoto, 2004). Questa è caratteristica della schizofrenia in quanto è legata alla presenza di alcuni dei sintomi tipici del disturbo, quali allucinazioni uditive e disturbi del pensiero.

3.2 Alterazioni nella connettività cerebrale

Caratteristica della schizofrenia non è solamente l'estesa disfunzionalità delle aree cerebrali, ma anche un'alterazione delle connessioni tra diverse aree del cervello (Rapoport et al., 2012).

La connettività può essere distinta in tre diverse forme:

- **Connettività strutturale** (o **anatomica**), che si riferisce al modo in cui le differenti strutture cerebrali sono connesse tra loro per mezzo della *materia bianca*. Ciò che è emerso da diversi studi è che pazienti con schizofrenia hanno una minore connettività della materia bianca a livello della corteccia frontale e temporale rispetto a soggetti sani (Ellison-Wright & Bullmore, 2009). Da esperimenti che hanno utilizzato la *VBM*, inoltre, è stata trovata un'alterazione dei macro-circuiti di sostanza bianca piuttosto che una sua riduzione uniforme soprattutto nella corteccia frontale (Di et al., 2009).

Infine, grazie alla *DTI* (*Diffusion Tensor Imaging*), che permette di rilevare lievi anomalie nella sostanza bianca valutando l'integrità delle fibre, si è arrivati a concludere che cervelli schizofrenici sono contraddistinti da una disorganizzazione della sostanza bianca soprattutto nella corteccia prefrontale e temporale, nel corpo calloso (che ha anche un volume ridotto, dato pervenuto da studi *MRI* e *post-mortem*) (Downhill et al., 2000; Goghari et al., 2005; Rotarska-Jagiela et al., 2008) e nel fascicolo uncinato, che connette la parte anteriore del lobo temporale e la parte inferiore del lobo frontale (Kanaan et al., 2005); inoltre, sempre grazie a questa tecnica è stato possibile identificare una diminuzione di anisotropia frazionaria (*Fractional Anisotropy, FA*), ossia la misura primaria dello strumento, che utilizza la forma dell'area in cui l'acqua si sta diffondendo (cioè quanto è stretta l'area in cui si muove) per indicare l'integrità neuronale riflettendo potenzialmente sia la mielinizzazione che l'organizzazione dei tratti di sostanza bianca, anche in quei tratti che fungono da fibre di connessione che facilitano la comunicazione tra aree differenti, con la conseguente influenza di diverse capacità cognitive, tra cui memoria di lavoro (Karlsgodt et al., 2008) e memoria a lungo termine (Karlsgodt et al., 2009); questo indica che deficit di connettività strutturale hanno implicazione comportamentali (Karlsgodt et al., 2010). Cambiamenti nell'attivazione funzionale non sono stati riscontrati solamente nei pazienti, ma alterazioni simili sono state trovate anche in individui ad alto rischio genetico in numerosi studi (MacDonald et al., 2009). Grazie a tecniche di *fMRI* e *DTI*, inoltre, è stato possibile identificare un'asimmetria ridotta sia a livello strutturale che funzionale nei pazienti con schizofrenia, che deriverebbe da un'integrità alterata dei tratti di fibre che collegano i lobi frontali e temporali. Inoltre, una scarsa lateralizzazione è stata riscontrata anche nei familiari dei pazienti affetti da patologia, oltre che dagli stessi in prima persona. In particolare, si è osservata nell'attività del giro frontale inferiore, derivante da un maggior funzionamento dell'emisfero destro (Oertel-Knöchel & Linden, 2011). Infine, sempre grazie alla *DTI*, è stato possibile osservare che, cambiamenti della sostanza bianca sono presenti al momento del primo episodio e in soggetti ad alto rischio di sviluppare schizofrenia, i quali mostrano un pattern anomalo di sviluppo della materia bianca durante l'adolescenza (Karlsgodt et al., 2009), e ciò significa che variazioni in questa direzione non sono secondarie alla progressione della malattia o

agli effetti del trattamento, ma possono fungere da contributo per la sua insorgenza (Karlsgodt et al., 2010);

- **Connettività funzionale**, ossia tra regioni cerebrali in base alla correlazione tra i loro segnali *BOLD* (*Blood Oxygen Level Dependent*), cioè segnali dipendenti dal livello ematico di ossigeno misurato tramite la *fMRI*. In questo caso in individui con schizofrenia vi è una riduzione di connettività in particolare nella corteccia frontale (Pettersson-Yeo et al., 2011);
- **Connettività effettiva**, che *combina i due tipi di connettività* precedenti facendo sì che vengano rivelati anche la *direzione* e il *momento di insorgenza* dei segnali *BOLD* che correlano regioni differenti del cervello, mostrando, ad esempio, che quando si osserva un'immagine di un oggetto inizialmente si attiva la corteccia occipitale e successivamente quella frontale (Friston, 1994). Anche in questo caso diverse ricerche dimostrano che questa connettività è minore in pazienti con schizofrenia (Deserno et al., 2012).

Grazie alle tecniche di misurazione della connettività è stato possibile identificare la presenza di diverse **reti cerebrali**, ossia aree del cervello connesse tra loro con attivazioni correlate in modo coerente. Un esempio di *rete* è quella *frontoparietale*, che prevede l'attivazione della corteccia frontale e della corteccia parietale durante lo svolgimento di un compito cognitivo. Per quanto riguarda il *circuito neurale di attività intrinseca* (*Default Mode Network, DMN*), che comprende aree della corteccia prefrontale e temporale, l'attivazione si ha quando si pensa al futuro, si ricorda il passato o si fantastica. La connettività tra queste due reti nella schizofrenia è deficitaria, e questo si riscontra anche dalle scarse prestazioni ottenute nei test cognitivi in coloro che sono affetti dalla patologia (Unschuld et al., 2014).

La minor connettività è stata riscontrata anche nei parenti di soggetti con schizofrenia non affetti in prima persona dal disturbo, indicando quindi che potrebbe far parte della diatesi genetica per la patologia (Collin et al., 2014; Unschuld et al., 2014).

3.3 Neuroscienze e disturbi del Sé

Tecniche di *brain imaging* hanno permesso di osservare come, in pazienti con schizofrenia, diverse aree corticali legate a specifici processi cerebrali presentino delle anomalie nella loro attivazione (De Lisi, et al., 1997).

Un esempio ne è la corteccia premotoria ventrale, che risulta ipoattiva in fase d'esordio del disturbo (Ebisch et al., 2012; Ferri et al., 2012). Il ruolo svolto dalla corteccia premotoria è di fondamentale importanza, in quanto ha una funzione di integrazione multisensoriale tra informazioni visive, tattili, uditive e propriocettive sulle rappresentazioni motorie delle diverse parti del corpo (Fogassi et al., 1996; Rizzolatti et al., 2002; Kandel, et al., 2015). Una sua funzionalità alterata rappresenta, di conseguenza, il correlato neurale sottostante ad all'integrazione multisensoriale deficitaria caratteristica della schizofrenia, definita anche incoerenza percettiva; quest'ultima, inoltre, viene associata da molti autori ad un disturbo del Sé (Postmes et al., 2014). Questa regione, per tali motivi, contribuisce al processo chiamato "**simulazione incarnata**" (*embodied cognition*) (Gallese 2003, 2005, 2014), che prevede che l'intersoggettività abbia origine dal corpo e dal riuso neurale, e si collega strettamente alla scoperta dei neuroni specchio. Questo approccio prevede quindi che il *proprio corpo* sia, nello stesso momento, *oggetto e soggetto multisensoriale*, e che questo *sistema cervello-corpo-ambiente* si fondi sulla *multisensorialità* (Bruno et al., 2010). Questo tipo di cognizione, che è ancorata all'esperienza personale e al proprio corpo, caratterizzato da delle peculiarità sensorimotorie personali (Barsalou, 2008), permette di comprendere le azioni e le esperienze degli altri in quanto, in prima persona, se ne condividono la natura corporea e la rappresentazione neurale corporea sottostante (Gallese 2003, 2005, 2014). Un ruolo importante, secondo tale prospettiva, è quindi ricoperto dal **Sé corporeo**, su cui si fonda l'intersoggettività, rimarcando la rilevanza della dimensione personale nelle esperienze soggettive e interpersonali anomale nella schizofrenia che è sostenuta dalle neuroscienze (Gallese, 2014; Gallese & Ferri, 2013).

È stato per merito della scoperta dei **neuroni specchio**, coinvolti nel processo di simulazione motoria, che è stato possibile chiarire come avviene la comprensione delle azioni e intenzioni altrui. Ciò che si è arrivati a concludere è che osservare direttamente un'azione finalizzata compiuta da un'altra persona porta all'attivazione in prima persona della stessa rete neurale che si attiva nell'altro individuo, durante l'esecuzione di tale

azione, e che si attiverrebbe se, in prima persona, si svolgesse. L'osservazione di un comportamento porta quindi ad una rievocazione automatica, simulata, dello stesso comportamento, e questo meccanismo si ipotizza essere alla base della comprensione implicita dell'azione (Rizzolatti et al., 2002; Gallese 2003, 2005, 2007). *Percepire un'azione equivale quindi a simularla internamente.*

La distinzione sé-altro, che nei pazienti schizofrenici si è visto essere compromessa, è invece facilitata dalla simulazione corporea in soggetti sani, che permette una distinzione del proprio Sé corporeo rispetto a quello altrui grazie ad una consapevolezza corporea adeguata a livello implicito contenuta nella rappresentazione sensorimotoria (Gallese & Ferri, 2014), che a sua volta si basa sull'esperienza personale delle proprie parti corporee. Un'attivazione anomala dell'insula posteriore è stata riscontrata in soggetti al primo episodio di schizofrenia, sia nella condizione di esperienze tattili in prima persona, sia durante l'osservazione di stimolazioni tattili affettive, dimostrando che i deficit sociali, descritti da alterazioni dell'esperienza del Sé a livello preriflessivo che compromettono la riuscita del processo di distinzione sé-altro, sottolineano la rappresentazione multimodale del Sé corporeo (Ebisch et al., 2012). Grazie ad uno studio di Ebisch e collaboratori (2012) si è inoltre osservato che nei soggetti *al primo episodio di schizofrenia* la ridotta attivazione della corteccia premotoria ventrale (vPMC) destra, oltre che ad essere indicativa di una rappresentazione multisensoriale alterata del Sé corporeo, correla in modo negativo con l'intensità dei sintomi di base: minore è l'attivazione della vPMC, maggiore è l'intensità dei sintomi; questi ultimi erano correlati anche con una minore attivazione del giro frontale interiore (IFG). La relazione tra tocco sociale e sintomi di base è stata dimostrata diverse volte (Ebisch et al., 2012), e ciò che è emerso nel corso degli studi è che questa non è presente quando si correla invece la gravità di sintomatologia positiva e negativa (Ebisch et al., 2012).

Con i sintomi di base in soggetti *FES* è stata trovata una correlazione negativa anche per quanto riguarda i punteggi ottenuti da questionari auto-somministrati inerenti le abilità sociali, riflettendo esperienze soggettive anomale del Sé (Klosterkötter et al, 2001).

Si può quindi concludere affermando che nella schizofrenia l'alterata esperienza soggettiva presente anche in fase precoce (Ebisch, et al., 2012; Gallese & Ebisch, 2013; Ebisch & Gallese, 2015), dovuta da una strutturazione deficitaria del proprio Sé

preriflessivo con un conseguente senso di proprietà corporea anomalo, ha delle ripercussioni importanti a livello sociale (Parnas et al., 2002; Gallese, 2003; Sass & Parnas, 2003), e che il tutto dipende da deficit a livello neurale, tra cui un alterato, più specificatamente ridotto, funzionamento a livello della giunzione temporoparietale di destra, del giro temporale mediale destro e del precuneo di sinistra (presenti anche in individui ad alto rischio di sviluppare schizofrenia) (Vucurovic et al., 2021).

Capitolo 4

COGNIZIONE SOCIALE: TEORIA DELLA MENTE ED EMPATIA NELLA SCHIZOFRENIA

Come enunciato precedentemente, nella schizofrenia, fin dal primo episodio sono presenti delle alterazioni della connettività della materia bianca, anche nelle regioni contenenti neuroni specchio (che ricoprono un ruolo fondamentale nei processi di cognizione sociale in quanto permettono l'osservazione e l'imitazione di comportamenti e sono implicati nella comprensione degli stati mentali altrui grazie ad un processo di "simulazione mentale") (Agnew et al., 2007), tra cui il lobo parietale, la corteccia premotoria, la parte caudale del giro frontale inferiore, l'area prefrontale mediale e l'insula (Rizzolatti & Craighero, 2004). Questo, a livello clinico, si è visto avere un impatto sui sintomi negativi, sullo stile di attribuzione e l'assunzione di prospettiva (Mehta et al., 2014; Horan et al., 2014) e sulla compromessa capacità di provare empatia (Thakkar et al., 2014). Quando ad essere alterati sono i neuroni specchio presenti nelle regioni corticali ciò che si evidenzia è una alterazione nell'elaborazione e nella percezione delle emozioni (Quintana et al., 2001).

I disturbi della percezione delle emozioni, come ad esempio il riconoscimento e la discriminazione delle espressioni emotive, e dell'elaborazione delle stesse, sono particolarmente pronunciati nei pazienti con schizofrenia (Hoekert et al., 2007; Randers et al., 2020). È stato trovato che la gravità dei disturbi della percezione delle emozioni varia a seconda della valenza emotiva: infatti, sono state riportate difficoltà elevate nel riconoscimento di espressioni negative (principalmente paura e tristezza), mentre per quanto riguarda l'identificazione delle espressioni positive (come ad esempio felicità e sorpresa) non è stata osservata un'influenza (Edwards et al., 2001; Van't et al., 2007). A tal riguardo è stato proposto che la percezione dell'emozione degli altri sia causalmente correlata al sentimento e alla comprensione cognitiva di quell'emozione (Batson et al., 1987; Ochsner, 2008).

Negli ultimi anni alcuni studi hanno riportato abilità empatiche anormali in persone con schizofrenia (Montag et al., 2007; Shamay-Tsoory et al., 2007; Bora et al., 2008; Fujiwara et al., 2008; Derntl et al., 2009; Haker & Rossler, 2009), in linea con le menomazioni osservate nel funzionamento sociale, comprese le competenze sociali e le relazioni

interpersonali (Green, 1996; Yager & Ehmann, 2006). Inoltre, i deficit nella cognizione sociale sono stati associati a esiti funzionali negativi (Fett et al., 2011) e a sintomi aumentati (Ventura et al., 2011) nella schizofrenia.

4.1 Cognizione sociale nella schizofrenia

La *Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE)*, con l'intento di definire i domini chiave della cognizione sociale nella schizofrenia, ha condotto un'indagine che ha portato all'identificazione di quattro principali aspetti, che hanno un impatto funzionale importante sull'individuo, su cui si concentra la ricerca su questo argomento (Pinkham et al., 2014).

- Teoria della mente (*Theory of Mind, ToM*)

La *ToM* è definita come la capacità di rappresentare e comprendere gli stati mentali degli altri, i quali includono credenze, desideri o intenzioni, ma anche emozioni e stati affettivi, e può pertanto essere suddivisa in ***ToM* cognitiva** (*cognitive Theory of Mind*) e ***ToM* affettiva** (*affective Theory of Mind*) (Mitchell & Young, 2016). Può inoltre essere indicata anche con il termine di **empatia cognitiva** (*Cognitive Empathy, CE*), facendo quindi riferimento agli aspetti cognitivi, ossia alla capacità di riconoscere e comprendere ciò che l'altro sta provando senza necessariamente implicare che l'empatico sia egli stesso in uno stato affettivo (Walter, 2012).

La *ToM* è considerata l'abilità della cognizione sociale con l'influenza maggiore sulla *community functioning*, ossia sull'abilità di vivere in modo indipendente e sul funzionamento sociale ed occupazionale (Javed & Charles, 2018).

Considerando l'aspetto interpersonale e relazionale è stato riscontrato come questo, negli individui con schizofrenia sia al primo episodio che cronica, sia compromesso a causa dell'alterato funzionamento della *ToM* che conduce di conseguenza ad un'**interpretazione errata delle emozioni, delle intenzioni** o dei **suggerimenti altrui**. Tutto questo porta ad un'espressione empatica limitata verso gli altri e ad inferenze errate in contesti sociali con peggior funzionamento sociale e globale (Cassetta & Goghari, 2014; Mazza et al., 2012) (soprattutto la *ToM* cognitiva risulta essere associata a questo aspetto, includendo la comunicazione interpersonale, le attività ricreative e

l'indipendenza; Brown et al., 2014), correlando inoltre con i sintomi negativi (Mazza et al., 2012). Al funzionamento globale risulta associata anche la tendenza all'aggressività (Lahera et al., 2015). In aggiunta, uno studio svolto su individui *UHR* ha trovato come siano già presenti in loro compromissioni significative della *ToM*, che quindi influenzano le abilità dell'individuo ancora prima che questo arrivi allo sviluppo della patologia vera e propria (Chung et al., 2008).

È inoltre stato trovato che, in pazienti stabili con schizofrenia, la *ToM* e il ragionamento sullo stato mentale altrui risultano forti predittori di sintomi psicotici: più nel dettaglio, la componente affettiva della *ToM* è in grado di predire i sintomi negativi, la *ToM* cognitiva i sintomi psicotici generali, e il ragionamento sullo stato mentale altrui predice maggiormente i sintomi positivi (Brown et al., 2014).

La *ToM*, e in particolare la capacità di comprendere le intenzioni degli altri, correla anche con la consapevolezza di malattia (*insight*) dei pazienti: di conseguenza, interventi di cognizione sociale, che comprendono abilità come l'assunzione di prospettiva, potrebbero potenzialmente migliorare la consapevolezza della malattia e l'esito funzionale nella schizofrenia (Ng & Fish, 2015).

Infine è stato rilevato come individui con schizofrenia abbiano difficoltà nella comprensione di discorsi in cui il significato letterale e quello intenzionale non corrispondono, come ad esempio nell'ironia, in quanto la compromissione della *ToM* pervade anche la sfera del linguaggio figurativo, del sarcasmo e della comprensione di idiomi (Scianna, 2021). Sono state trovate associazioni tra la comprensione del sarcasmo e un minore disagio personale, nonché un maggiore coinvolgimento e divertimento nelle attività ricreative nella schizofrenia (Sparks et al., 2010).

Attraverso la *PET* è stato trovato che la *ToM* è legata all'attivazione della corteccia prefrontale mediale, della corteccia orbitofrontale, della giunzione temporo-parietale (Gallagher et al., 2000; Baron-Cohen et al., 1994; Saxe & Kanwisher, 2003) e della corteccia cingolata anteriore (Brune et al., 2008), tutte aree cerebrali che, nella schizofrenia, risultano compresse e che attraverso la *VBM* si è visto diminuire di volume, a causa della perdita di materia grigia, dopo l'insorgenza del disturbo (Honea et al., 2005). Al momento, però, non è ancora chiaro se la perdita di materia grigia in queste aree possa causare scarse abilità *ToM*, o se è l'isolamento sociale sperimentato da chi è affetto da

schizofrenia e la conseguente perdita di opportunità di impiegare abilità *ToM* a causare tale perdita nel tempo (Hooker et al., 2011).

- Percezione ed elaborazione delle emozioni

L'elaborazione delle emozioni, che si riferisce alla percezione e all'utilizzo delle informazioni emotive (Couture et al., 2006; Green et al., 2008) comprende tre sottodomini, ossia la **percezione/il riconoscimento delle emozioni altrui** attraverso espressioni facciali e/o segnali vocali (prosodia); la **compressione delle emozioni**; e la **gestione delle stesse** (Javed & Charles, 2018).

La prosodia emotiva risulta importante in quanto si riferisce alla qualità emotiva della voce della persona, che è fondamentale per il riconoscimento del suo stato emotivo e della sua intenzione (Edwards et al., 2002); anche questa risulta compresa nella schizofrenia (Hoekert et al., 2007), così come il riconoscimento delle espressioni facciali (Amminger et al., 2012), a riprova del fatto che i deficit della cognizione sociale in questi pazienti si estendono a tutte le sue componenti. Questi risultati sono stati trovati anche in individui al primo episodio di psicosi e in persone *UHR*, indicando quindi che i deficit nel riconoscimento delle emozioni possono precedere la piena espressione della malattia psicotica nella schizofrenia (Amminger et al., 2012) e quindi, se identificati precocemente, potrebbero predisporre l'avvio di un intervento tempestivo (Horton et al., 2017).

Queste difficoltà, ovviamente, hanno delle ripercussioni a livello sociale, in quanto portano gli individui ad **interpretare in modo erroneo gli input** generati da coloro che stanno loro attorno, con la conseguente messa in atto di comportamenti alterati rispetto al contesto (Ferri et al., 2014).

Oltre ad identificare l'emozione partendo dall'espressione facciale, è necessaria anche la capacità di discriminare i cambiamenti facciali dinamici, come il movimento degli occhi e della bocca. È quindi fondamentale riuscire a cogliere sia degli aspetti statici, sia degli aspetti dinamici; e questi sono sostenuti da regioni cerebrali distinte (Pinkham et al., 2003). Se dell'implicazione del giro fusiforme laterale per quanto riguarda gli aspetti dinamici si è già discusso, per gli aspetti statici si è visto ricoprire un ruolo importante il solco temporale superiore, che, come analizzato in precedenza, nei pazienti affetti da schizofrenia risulta alterato (Haxby et al., 2000). Anche in questo caso questi dati, assieme

all'importanza dell'amigdala di cui si è scritto nel capitolo precedente, forniscono delle prove neuroscientifiche alla base del deficit presente in questi soggetti.

- Percezione sociale

La percezione sociale fa riferimento alla **decodifica** e all'**interpretazione dei segnali sociali** negli altri (Pinkham et al., 2014). Include la capacità di integrare le informazioni provenienti dal contesto e la conoscenza sociale nel giudizio sui comportamenti di altre persone (ad esempio, riuscire ad inferire che due persone sono romanticamente coinvolte senza conoscerle o interagire con loro) (Pinkham, 2014), e di fare delle valutazioni critiche nel momento in cui si generano giudizi nei confronti di altri individui; risulta quindi fondamentale in situazioni sociali ambigue o complesse (Javed & Charles, 2018). Tutte queste sono **abilità** che nei pazienti con schizofrenia risultano **compresse** (Sayla et al., 2013).

È stato trovato che essa correla con il comportamento sociale, la risoluzione dei problemi sociali e il funzionamento; inoltre, media la relazione tra neurocognizione ed esito funzionale (Couture et al., 2006; Green et al., 2008; Sergi et al., 2006).

Si è visto che quando è presente una scarsa percezione sociale pazienti con schizofrenia non risultano fiduciosi rispetto alle relazioni e al miglioramento della qualità della vita (Brown et al., 2012; Huang et al., 2011).

Un ruolo importante in questo caso è svolto dalla corteccia prefrontale ventromediale, che è implicata nei processi di acquisizione della conoscenza sociale e morale durante lo sviluppo, con conseguente ruolo fondamentale nel comportamento e nel ragionamento sociale. Alterazioni a tale area portano ad una produzione di risposte inappropriate di fronte a situazioni/dilemmi sociali (Koenigs et al., 2007).

- Bias di attribuzione

Lo stile di attribuzione riguarda la modalità con cui gli individui attribuiscono un senso e spiegano le cause degli eventi sociali, sia che siano positivi o negativi, e delle interazioni che caratterizzano la vita, che influenzano i comportamenti (Pinkham, 2014; Green et al., 2008; Penn et al., 2006). I diversi stili di attribuzione si differenziano in: **attribuzione disposizionale esterna** (in cui la causa di un evento viene attribuita ad una persona esterna), **attribuzione situazionale esterna** (che prevede che la causa di un evento venga

attribuita a fattori situazionali) ed **attribuzione interna** (caratterizzata dall'attribuzione della causa di un evento a sé stessi) (Kinderman & Bentall, 1996).

Come accennato in precedenza, **pazienti** con schizofrenia sono caratterizzati da uno **stile di attribuzione ostile**, che comporta una maggior tendenza a segnalare colpa/ostilità/aggressività in risposta a situazioni sociali ambigue, che a sua volta correla con livelli più elevati di sintomi positivi, ansia, depressione e disagio emotivo generale (Buck et al., 2016). Questo stile di attribuzione è importante da tenere in considerazione in quanto potrebbe diventare il *focus* per interventi mirati (Javed & Charles, 2018).

Andando a considerare pazienti con deliri persecutori si osserva come questi siano caratterizzati da una tendenza ad attribuire eventi negativi a persone esterne piuttosto che a fattori situazionali, con la funzione di riuscire a preservare un'immagine positiva sé stessi, mantenendo una percezione negativa degli altri (Bentall et al., 2001).

In questo caso le aree cerebrali coinvolte risultano la corteccia cingolata posteriore e il precuneo. La prima si attiva durante il processo di valutazione emotiva, mentre la porzione posteriore del precuneo è coinvolta nelle valutazioni attribuzionali, la parte anteriore nei processi di attribuzione del merito di eventi positivi a sé stessi e quelli di eventi negativi a fattori o eventi esterni (Cabanis et al., 2013). Queste attribuzioni hanno un valore di rinforzo, in quanto sono implicate anche la parte dorsale della corteccia cingolata anteriore e lo striato dorsale (Seidel et al., 2010).

4.1.1 Interventi per migliorare la cognizione sociale nella schizofrenia

I programmi volti al miglioramento della cognizione sociale per questi pazienti mirano a **correggere i deficit cognitivi e sociali specifici** associati alla schizofrenia, che sono correlati al funzionamento sociale (Brown et al., 2012).

È stato visto che tali programmi hanno un impatto positivo sui sintomi clinici della patologia, sia su quelli positivi che su quelli negativi, che ne traggono un beneficio, con conseguente miglioramento nelle prospettive professionali e nella qualità della vita (Brown et al., 2012).

Interventi ad ampio spettro progettati per migliorare il funzionamento, come la *terapia psicologica integrata* (Brenner et al., 1992), la *terapia neurocognitiva integrata* (Mueller & Roder, 2010) e la *terapia di potenziamento cognitivo* (Hogarty & Flesher, 1999) hanno

mostrato risultati limitati nella schizofrenia, ma hanno contribuito alla formazione di interventi più specifici (Brown et al., 2012).

In generale, ciò che è stato trovato è che interventi volti al miglioramento cognitivo risultano più efficaci nel migliorare gli esiti funzionali se vengono integrati con i programmi di riabilitazione psicosociale, consentendo così agli individui di esercitare le abilità cognitive in contesti del mondo reale (Medalia & Saperstein, 2013).

Interventi rivolti a più domini di cognizione sociale

- Formazione alla cognizione sociale e all'interazione (*Social cognition and interaction training, SCIT*)

Intervento di gruppo manualizzato della durata di 20 settimane. È mirato alla percezione delle emozioni, alla *ToM* e ai *bias* attributivi. Comprende tre fasi: allenamento emotivo, individuazione delle situazioni e integrazione (Penn et al., 2007).

Da degli studi pilota condotti in ambito ospedaliero è emerso come si siano riscontrati dei miglioramenti in tutti e tre i domini centrali (Penn et al., 2005; Combs et al., 2007) e da uno studio di *follow-up* è emerso come gli effetti positivi sul funzionamento sociale si siano mantenuti per 6 mesi (Combs et al., 2009).

Un altro studio pilota di 14 settimane ha studiato l'impatto della *SCIT* assistita dalla famiglia una volta alla settimana sulla qualità della vita, sul funzionamento sociale e sulla cognizione sociale in pazienti ambulatoriali con schizofrenia clinicamente stabile, e ciò che è emerso è che effettivamente vi sono stati dei miglioramenti significativi (Tas et al., 2012).

- Formazione metacognitive e cognitiva sociale (*Metacognitive and social cognition training, MSCT*)

È stata progettata per migliorare i deficit e correggere i pregiudizi nella cognizione sociale (Rocha & Queirós, 2013).

Uno studio di efficacia preliminare condotto in pazienti ambulatoriali con schizofrenia clinicamente stabile ha riscontrato miglioramenti significativi nella *ToM*, nella percezione sociale, nel riconoscimento delle emozioni, nel funzionamento sociale e ha ridotto la tendenza a saltare alle conclusioni (Rocha & Queirós, 2013).

Interventi mirati a specifici domini di cognizione sociale

- Formazione al riconoscimento degli affetti (*Training of affect recognition, TAR*)

Programma di 12 sessioni assistito da computer volto principalmente ai deficit nel riconoscimento delle emozioni dall'espressione facciale (Fromman et al., 2003). Si è visto che pazienti con schizofrenia che avevano svolto questo *training* beneficiavano di un miglioramento in tale funzione (Drusch et al., 2014).

Uno studio ha dimostrato inoltre miglioramenti nel riconoscimento dell'emozione dalla prosodia, nella *ToM* e nella competenza sociale, con un tendente miglioramento globale del funzionamento sociale (Wölwer & Frommann, 2011).

- Formazione sull'imitazione di emozioni e ToM (*Emotion and ToM imitation training, ETIT*)

Trattamento basato sull'imitazione e progettato per migliorare la cognizione e il funzionamento sociale in pazienti con schizofrenia (Mazza et al., 2010).

Comprende quattro fasi: osservazione dello sguardo dei soggetti presenti nelle fotografie; imitazione di tali espressioni facciali; deduzione dello stato mentale di un individuo in una situazione sociale simile e infine attribuzione dell'intenzione osservando le azioni delle persone in una serie di fumetti (Mazza et al., 2010).

Da uno studio preliminare che ha coinvolto pazienti ambulatoriali con schizofrenia sono stati trovati miglioramenti nelle misure cognitive sociali, incluso il riconoscimento delle emozioni e la *ToM*, inoltre si è riscontrato un funzionamento sociale migliore (Mazza et al., 2010).

- Formazione basata su video per elaborazione emotiva e ToM (*Emotion processing and ToM video-based training*)

Da uno studio pilota è emerso come questo programma, della durata di 12 settimane, in pazienti ambulatoriali con schizofrenia, sia risultato efficace nel miglioramento delle abilità *ToM*, ma non abbia portato a benefici per quanto riguarda l'elaborazione delle emozioni (Bechi et al., 2012).

- Lettura della mente: una guida interattiva alle emozioni (*Mind reading: an interactive guide to emotions, MRIGE*)

Programma svolto al computer che comprende video, audio e racconti. Originariamente è stato sviluppato per migliorare le emozioni e il riconoscimento facciale nei pazienti con disturbo dello spettro autistico (Baron-Cohen et al., 2004). Tuttavia, in uno studio su pazienti con schizofrenia stabile, in aggiunta ad un programma computerizzato di riparazione cognitiva (COGPACK), ha dimostrato, in 12 settimane, di portare ad un significativo miglioramento nell'elaborazione delle emozioni, nella funzione cognitiva e nel funzionamento sociale (Lindenmayer et al., 2013).

- Intervento ToM (*ToM intervention, ToMI*)

Utilizza fumetti e storie di passi falsi per allenare la *ToM* cognitiva e affettiva (Bechi et al., 2013).

Uno studio condotto su pazienti ambulatoriali con schizofrenia ha mostrato un miglioramento, dopo il *training*, della *ToM* (Bechi et al., 2013).

- Formazione sull'elaborazione delle emozioni visive e audio (*Visual and audio emotion processing training*)

Questo rappresenta un approccio multisensoriale integrato volto al miglioramento del rilevamento delle emozioni utilizzando canali audio e video (Bechi et al., 2016).

Il video *training* è composto da brevi video che ritraggono le interazioni sociali umane con audio e sottotitoli disattivati; mentre il *training* audio comprende solamente la componente audio dei medesimi video. Gli interventi sono condotti in una sessione di 1 ora per 8 settimane (Bechi et al., 2016).

Da uno studio che comprendeva pazienti ambulatoriali con schizofrenia si è osservato come vi siano stati miglioramenti significativi in entrambi gli aspetti dell'elaborazione delle emozioni, e sono state trovate correlazioni positive tra memoria di lavoro, funzionamento sociale ed elaborazione delle emozioni (Bechi et al., 2016).

- Training di miglioramento dello stato mentale (“SoCog” *mental-state reasoning training, SoCog-MSRT*) e training di riconoscimento delle emozioni (“SoCog” *emotion recognition training, SoCog-ERT*)

SoCog-MSRT è progettato per focalizzarsi sulla *ToM* e lo stile di attribuzione, ma non mira direttamente al riconoscimento delle emozioni (Marsh et al., 2013).

SoCog-ERT si focalizza invece sul riconoscimento delle caratteristiche facciali più importanti (Marsh et al., 2016).

Entrambi sono stati valutati in uno studio pilota condotto su pazienti con schizofrenia e sono stati somministrati per 12 sessioni bisettimanali nell’arco di 6 settimane. Entrambi hanno portato a miglioramenti nei punteggi riguardanti un compito di ragionamento su false credenze e sulla *ToM*. Solamente *SoCog-ERT* ha mostrato miglioramenti nel riconoscimento delle emozioni, e solamente *So-Cog-MSRT* è stato in grado di ridurre i *bias* in un piccolo sottogruppo di pazienti con un *bias* di personalizzazione (Marsh et al., 2016).

4.2 L’empatia

Nella definizione di empatia troviamo una distinzione tra **empatia cognitiva**, discussa precedentemente, ed **empatia affettiva** (*emotional empathy, EE*). Quest’ultima fa riferimento agli aspetti emotivi, ossia al condividere le emozioni degli altri (Davis, 1980; Zaki & Ochsner, 2012), ed è quindi descritta come uno stato affettivo suscitato dallo stato emotivo percepito, immaginato o dedotto dallo stato affettivo dell’altro ed è simile allo stesso e orientato verso l’esterno; include, di conseguenza, una valutazione cognitiva che comprende la distinzione del sé dall’altro e la conoscenza della relazione causale tra lo stato emotivo proprio e altrui (Walter, 2012).

4.2.1 Basi neurali dell’empatia

Questa distinzione non è puramente e solamente teorica, bensì è sostenuta da diverse prove empiriche. Studi di *neuroimaging*, infatti, indicano due reti cerebrali distinte, anche se interconnesse, alla base di *CE* ed *EE*. La prima risulta essere associata alla “**rete mentalizzante**” (*mentalizing network*) che, come già visto, sembra includere la corteccia

prefrontale ventromediale, la giunzione temporoparietale e i poli temporali (Schnell et al., 2011; Shamay-Tsoory et al., 2009; Zaki & Ochsner, 2012); la seconda, invece, si pensa essere legata al **sistema di neuroni specchio** (Shamay-Tsoory, 2009, 2011) e si attiva sia quando l'emozione viene provata in prima persona, sia quando la stessa viene provata dall'altro; comprende, tra gli altri, il lobo parietale inferiore e l'amigdala (Cox et al., 2012; Shamay-Tsoory et al., 2004, 2009). Nonostante queste due suddivisioni dell'empatia siano empiricamente distinte, è bene sottolineare che **durante l'elaborazione empatica entrambi i sistemi sono attivi** (Schnell et al., 2011; Zaki & Ochsner, 2012).

Grazie alla *fMRI* è stato possibile delineare le aree cerebrali coinvolte nel processo empatico: queste comprendono una decina di regioni fra loro interconnesse, anche se altre potrebbero essere ancora scoperte (Frith & Frith, 2003). Quelle individuate da Baron-Cohen (2012) sono:

- La corteccia mediale prefrontale (*medial prefrontal cortex, MPFC*)

Coinvolta nel processo di confronto del proprio punto di vista con quello altrui (Amodio & Frith, 2006; Mitchell et al., 2006; Ochsner et al., 2005).

Più nello specifico, la sua parte dorsale è coinvolta nella rappresentazione dei pensieri e dei sentimenti degli altri (Amodio & Frith, 2006; Coricelli & Nagel, 2009), mentre la sua parte ventrale è utilizzata quando si pensa alla propria mente più che a quella di qualcun altro; sembra inoltre avere un ruolo chiave nella consapevolezza di sé (Mitchell et al., 2006; Lombardo et al., 2010; Jenkins et al., 2008; Moran et al., 2006).

- La corteccia orbitofrontale (*orbito-frontal cortex, OFC*)

Si attiva quando si valuta se uno stimolo è, o meno, doloroso (Lamm et al., 2007).

Danni a quest'area possono portare i pazienti a perdere la capacità di giudizio sociale, rendendoli socialmente disinibiti (Baron-Cohen, 2012).

- L'opercolo frontale (*frontal operculum, FO*)

Preso in considerazione in quanto si crede possa essere l'equivalente di un'area del cervello delle scimmie che è implicata nella codifica delle intenzioni e degli obiettivi degli altri animali (Kumar et al., 2008).

- Il giro frontale inferiore (*inferior frontal gyrus, IFG*)

Coinvolto nel processo di riconoscimento delle emozioni (Shamay-Tsoory et al., 2009), tanto più si è empatici e tanto più quest'area è attiva quando si guardano facce che esprimono emozioni.

Un danno a questa regione può produrre difficoltà nel riconoscimento delle emozioni (Shamay-Tsoory et al., 2009). È infatti stata trovata, da Habel e colleghi (2010), una sua minore attivazione durante il riconoscimento di volti felici, tristi e arrabbiati in un campione di pazienti affetti da schizofrenia.

Un'iperattivazione del giro frontale inferiore destro, invece, è stata notata durante delle attività di misurazione dell'empatia inibitoria, una sottocomponente che si concentra in particolare sulla prevenzione dei conflitti e dei danni (Lee et al., 2010).

Infine, una sua minor attivazione è stata trovata in relazione con l'aumento della gravità dei sintomi negativi (Derntl et al., 2012).

- La corteccia cingolata anteriore (*caudal anterior cingulate cortex, cACC* o *middle cingulate cortex, MCC*)

Prende parte alla “matrice del dolore”, che si attiva anche quando si osserva il dolore altrui e non solamente quando questo viene esperito in prima persona (Hutchison et al., 1999).

Danni a questa regione interferiscono con il normale riconoscimento delle emozioni (Baron-Cohen, 2012). Pazienti con schizofrenia sono caratterizzati da un'ipoattivazione di questa regione, suggerendo un deficit nella valutazione dell'importanza dell'emozione e delle informazioni motivazionali.

- L'insula anteriore (*anterior insula, AI*)

Implicata negli aspetti corporei della consapevolezza del sé, strettamente connessa all'empatia (Craig, 2009) e permette l'identificazione con lo stato emotivo altrui (Wicker et al., 2003).

Se questa regione risulta danneggiata provoca difficoltà nel riconoscimento delle emozioni (Baron-Cohen, 2012).

- La giunzione temporoparietale destra (*right temporo-parietal junction, RTPJ*)

Importante quando si tratta di giudicare le intenzioni e le credenze delle altre persone, ossia la *ToM* (Saxe & Kanwisher, 2003); inoltre, si attiva per il monitoraggio di sé e degli altri (Scholtz et al., 2009; Decety & Lamm, 2007).

Danni a questa regione possono portare a difficoltà nel giudizio delle intenzioni di qualcuno e ad esperienze “extracorporee” (Blanke & Arzy, 2005).

Una sua stimolazione, invece, provoca un senso di inquietudine dato dalla sensazione che qualcun altro sia presente sebbene non ci sia nessuno (Arzy et al., 2006).

- Il solco temporale superiore – parte posteriore (*posterior superior temporal sulcus, pSTS*)

La sua relazione con l’empatia deriva da ricerche sugli animali che hanno trovato che le cellule che si trovano al suo interno rispondono quando l’animale sta monitorando la direzione dello sguardo altrui (Baron-Cohen, 2012).

Danni al suo interno possono compromettere la capacità di una persona di giudicare la direzione verso cui qualcun altro sta guardando (Campbell et al., 1990).

- La corteccia somatosensoriale

Ha un ruolo sia nella codifica dell’esperienza tattile, sia nell’osservazione di altri che vengono toccati (Keysers et al., 2010; Keysers et al., 2004; Blakemore et al., 2005; Ebisch et al., 2008; Ishida et al., 2010).

Danni a questa regione portano ad una capacità significativamente ridotta di riconoscere le emozioni altrui (Adolphs et al., 2000; Pitcher et al., 2008).

- Il lobulo parietale inferiore (*inferior parietal lobule, IPL*)

È connesso all’opercolo frontale e al giro frontale inferiore, e insieme fanno tutti parte del sistema di neuroni specchio. Quest’ultimo è formato da quelle aree cerebrali che si attivano sia quando si esegue un’azione, sia quando si osserva qualcun altro che mette in atto quella stessa azione (Baron-Cohen, 2012). Se L’*IFG* è parte di questo sistema significa che l’empatia comporta una qualche forma di rispecchiamento delle azioni e delle emozioni altrui (Carr et al., 2003; Dapretto et al., 2006).

- L'amigdala

È implicata nell'apprendimento emotivo e nella regolazione delle emozioni (Lee & Siegle, 2009; Wager et al., 2008).

È stata osservata una correlazione significativa tra la gravità dei sintomi negativi e le prestazioni di riconoscimento delle emozioni, indicando un peggioramento delle prestazioni dei pazienti con sintomi negativi più gravi, il che è in linea con la riduzione dell'attivazione dell'amigdala in quei pazienti (Derntl et al., 2012).

Considerato quanto detto finora, quindi, è possibile dedurre che, dato il gran numero di regioni cerebrali coinvolte nel circuito dell'empatia, questa possa risultare alterata in pazienti con schizofrenia, che sarebbero quindi caratterizzati dalla presenza di un deficit empatico in quanto molte aree connesse al costrutto hanno un funzionamento anomalo e deficitario nella patologia, con conseguenze sia personali che interpersonali per i soggetti in questione.

4.2.2 Misurare l'empatia

Misurare l'empatia può risultare complesso, in quanto, nonostante si tratti di un unico costrutto, è da considerare come un insieme di concetti distinti, ma correlati. Uno strumento di valutazione adeguato deve quindi tenere in considerazione sia la componente emotiva (o affettiva), sia quella cognitiva (Cohen & Strayer, 1996).

Vi sono diverse modalità per indagarla, tra queste si possono trovare **questionari self-report** e misurazioni di **indici psicofisiologici** (per esempio conduttanza cutanea, battito cardiaco, temperatura). Per quanto riguarda il primo metodo bisogna tenere presente che vi è il rischio che le informazioni riportate dai pazienti siano distorte, in quanto questi, autovalutandosi, potrebbero definirsi più o meno empatici di quanto effettivamente sono realmente (Baron-Cohen, 2012). Il secondo metodo, invece, si utilizza in quanto la componente emotiva di un'esperienza elicitata sempre l'attivazione di una componente fisiologica (Giusti & Locatelli, 2007); negli anni '60 è infatti stata dimostrata l'esistenza di un *substrato fisiologico dell'empatia* (Kaplan & Bloom, 1960). Questa modalità però, in pazienti con schizofrenia può risultare difficoltosa e fonte di errore, in quanto questi individui, essendo sotto l'effetto di antipsicotici, potrebbero avere risposte rallentate.

Considerando i questionari *self-report*, tra i più utilizzati si trovano:

- Indice di Reattività Interpersonale (*Interpersonal Reaction Index, IRI*)

L'*IRI* è formato da 28 *item*, 7 per ogni sottoscala, ed è il primo questionario a valutare l'empatia da un punto di vista multidimensionale (Davis, 1980).

È formato da quattro sottoscale che misurano quattro differenti dimensioni di reattività interpersonale. Due dimensioni sono cognitive, e rappresentano due diversi tipi di antecedenti del vivere le emozioni in risposta alle emozioni provate dagli altri: fantasia (*fantasy*), ossia la tendenza a proiettare il proprio io nei sentimenti e nelle azioni dei personaggi riportati nei film, nei libri ecc; e presa di prospettiva (*perspective taking*), cioè la tendenza ad adottare spontaneamente il punto di vista psicologico di un'altra persona; le altre due dimensioni, invece, sono emotive e rappresentano due differenti modalità di partecipazione vicaria alle emozioni altrui: preoccupazione empatica (*empathic concern*), ossia sentimenti di simpatia e di preoccupazione orientati verso l'altro e per l'altro; e disagio personale (*personal distress*), cioè sentimenti di disagio e di ansia personali orientati verso se stessi in un contesto interpersonale teso (Davis, 1983).

I due limiti principali riguardano la confusione dell'empatia con la simpatia, e il fatto che, nella valutazione delle componenti cognitive, ci si concentra prevalentemente sulla capacità di presa di prospettiva altrui trascurando l'abilità di riconoscimento e comprensione dell'emozione provata da un'altra persona (Albiero et al., 2009).

- La Scala dell'Empatia Emotiva Equilibrata (*Balanced Emotional Empathy Scale, BEES*)

Il *BEES* è un questionario che valuta *EE*, in particolare permette di differenziare i soggetti sulla base del loro grado di sensibilità e di reattività nei confronti delle emozioni e dei sentimenti altrui.

È composto da 30 domande, a cui si deve rispondere su scala Likert variabile tra -4 e +4, che valutano 5 aree: impermeabilità al contagio da stati emotivi interni, suscettibilità al contagio da stati emotivi interni, responsività emotiva diffusa, suscettibilità al contagio da situazioni stimolo con contatto del soggetto e tendenza a non farsi coinvolgere da condizioni di soggetti fragili.

Si è visto che correla negativamente con il grado di aggressività interpersonale, di conseguenza potrebbe essere utilizzata come una misura indiretta per identificare i soggetti con basse qualità empatiche propensi alla violenza.

- Quoziente di Empatia (*Empathy Quotient, EQ*)

L'*EQ* è una scala che permette di misurare l'empatia in tutte le fasce d'età tenendo in considerazione sia il riconoscimento, ossia l'identificazione dei pensieri e sentimenti altrui, che la risposta, cioè la restituzione di un *feedback* emotivo adeguato ad essi, che sono le due componenti principali e necessarie dell'empatia (Baron-Cohen, 2012).

È composto da un totale di 60 *item*: 40 sono volti esplicitamente a valutare l'empatia, mentre gli altri 20 sono finalizzati a distogliere l'attenzione del soggetto dal *focus* di valutazione. Il soggetto risponde con una scala Likert che va da 0 a 2.

Questa scala consente di discriminare tra le persone che hanno difficoltà empatiche da quelle che non le hanno (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004), e produce una curva a campana, ossia una distribuzione normale, che permette di osservare come alcuni individui abbiano un elevato livello di empatia, altri medio e altri ancora basso (Baron-Cohen, 2012).

È possibile utilizzare questo test sia sulla popolazione generale, sia in quella clinica.

- Questionario sull'empatia affettiva e cognitiva (*Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy, QCAE*)

Il *QCAE* è un questionario che misura in modo completo sia *CE* che *EE* (Reniers et al., 2011). Gli autori suggeriscono che sia un questionario in grado di aiutare a chiarire i disturbi empatici in varie forme di psicopatologia.

È composto da 31 *item* che comprendono cinque sottoscale volte a valutare le componenti cognitive e affettive dell'empatia (Reniers et al., 2011). La componente cognitiva consiste in due sottoscale, l'assunzione di prospettiva (*perspective-taking*) (10 *item*) che valuta la misura in cui i soggetti sono in grado di assumere la prospettiva altrui o vedere le cose dal punto di vista di un altro; e la simulazione *online* (*online simulation*) (9 *item*) che valuta come gli individui riescono a compiere uno sforzo per comprendere e rappresentare mentalmente lo stato emotivo di un altro. Le altre tre sottoscale valutano, invece, la componente affettiva, e comprendono il contagio emotivo (*emotion contagion*) (4 *item*)

che riflette la misura in cui una persona si impegna in uno stato emotivo auto-orientato osservando gli stati affettivi altrui; la responsività prossimale (*proximal responsivity*) (4 *item*) che valuta la propria reattività emotiva agli stati d'animo altrui, in particolare a coloro che si trovano fisicamente o emotivamente vicini (ad esempio gli amici); e la responsività periferica (*peripheral responsivity*) (4 *item*) che valuta la propria reattività emotiva agli stati d'animo degli altri in un contesto sociale distaccato (ad esempio personaggi nei film).

Viene utilizzata una scala Likert a 4 punti per indicare il grado di accordo o disaccordo con l'affermazione di ogni item (Reniers et al., 2011).

4.2.3 Deficit empatico nella schizofrenia

In generale, pazienti con schizofrenia, rispetto alla valutazione che danno di loro i membri della propria famiglia o altri valutatori, si descrivono come maggiormente empatici, indicando che la percezione che hanno di sé potrebbe essere superiore alla *performance* effettiva dell'empatia nelle loro interazioni quotidiane (Bora et al., 2008; Lysaker et al., 2013).

Da diversi studi (Sparks et al., 2010, Lee et al., 2011, Haker et al., 2012, Smith et al., 2012, Corbera et al., 2013) e da una recente meta-analisi (Achim et al., 2011), che hanno utilizzato l'*IRI*, si evince come i dati sostengano in modo costante che i pazienti con schizofrenia riportano una ridotta *CE* nella sottoscala dell'assunzione di prospettiva; tuttavia, per quanto riguarda la sottoscala della fantasia, i dati sono contrastanti.

Per quanto riguarda *EE*, invece, è stato riscontrato che i pazienti riferiscono una ridotta preoccupazione empatica (anche se i dati in questo caso sono discordanti; Haker & Rossler, 2009, Montag et al., 2007) e un elevato *distress* personale (Shamay-Tsoory et al., 2007, Sparks et al., 2010, Lee et al., 2011, Smith et al., 2012), che potrebbe riflettere un'incapacità di sottoregolare le emozioni negative (Horan et al., 2015). Tale iperreattività sarebbe coerente con l'evidenza che i pazienti riferiscono emozioni negative intensificate a stimoli spiacevoli e neutri (Cohen & Minor, 2008).

Questo suggerisce che i pazienti con schizofrenia tendono ad avere delle difficoltà nell'assumere la prospettiva emotiva altrui, e sperimentano un maggiore disagio quando osservano gli altri in situazioni avverse (Smith et al., 2012). Un disagio personale elevato potrebbe spingere questi individui a concentrarsi maggiormente su questo aspetto in tali

situazioni, limitando così la loro capacità di condividere la prospettiva altrui (Sparks et al., 2010).

In studi che, invece, hanno utilizzato l'*EQ* (Bora et al., 2008, Lysaker et al., 2013) si nota come ciò che emerge è una riduzione dell'empatia in pazienti con schizofrenia.

Dati ottenuti dall'applicazione del *QCAE* su pazienti ambulatoriali con schizofrenia cronica hanno dimostrato come essi riportino valori elevati di *EE* rispetto ai controlli sani. Questo può essere spiegato dal fatto che una o più delle sottoscale di questo questionario inerenti ad *EE* attinge dal costrutto, strettamente correlato, del disagio emotivo, che in questi individui è accentuato (Bonfils et al., 2016). Gli elevati punteggi, dati dai pazienti, alla sottoscala di contagio emotivo possono sembrare sorprendenti alla luce delle prestazioni ridotte ottenute in compiti che valutano questo costrutto, come il mimetismo spontaneo delle espressioni o dei comportamenti osservabili degli altri (ad esempio, sbadigliare) (Haker & Rossler, 2009; Sestito et al., 2013; Varcin et al., 2010). Questa apparente discrepanza, tuttavia, riflette le differenze nei processi valutati da queste misure. Tale sottoscala si concentra effettivamente su quanto la propria esperienza emotiva interna (in particolare per le emozioni spiacevoli) corrisponde alle emozioni di altre persone che stanno vicino al soggetto, mentre le misure comportamentali si concentrano sul grado di congruenza delle espressioni esteriori tra le persone (Bonfils et al., 2016). Pertanto, i risultati attuali sostengono che alcuni aspetti di *EE* non sono diminuiti nella schizofrenia (Horan et al., 2014a; Horan et al., 2014b).

Inoltre, grazie a diversi studi (Bonfils et al., 2016; Michaels et al., 2014) è emerso come nella schizofrenia la sottoscala della responsività periferica non soddisfa i requisiti psicometrici minimi per un uso significativo, probabilmente per il fatto che i suoi elementi, che si concentrano su come rispondere durante la visione di un film o opere teatrali (ad esempio, emotivamente distaccato, oggettivamente, profondamente coinvolti), vengono confusi o non risultano particolarmente rilevanti per molti individui con schizofrenia.

Considerando invece *CE*, anche in questo caso si riscontrano punteggi minori nei pazienti con schizofrenia, sia nella sottoscala di assunzione di prospettiva che in quella di simulazione online (Bonfils et al., 2016; Michaels et al., 2014).

Un vantaggio delle sottoscale di *CE* misurata dal *QCAE* è che si concentrano maggiormente sulla comprensione e sulla rappresentazione mentale delle emozioni degli altri rispetto all'*IRI*, che valuta in modo più ampio l'assunzione di prospettiva in contesti non emotivi (Bonfils et al., 2016).

In sintesi, quindi, è possibile affermare che vi sia un alto grado di accordo sui risultati riguardanti le attribuzioni, che i pazienti schizofrenici si auto-segnalano, inerenti ad una **ridotta *CE***, in particolare nell'assunzione di prospettiva; mentre per quanto riguarda ***EE*** i **risultati** sono **contrastanti**, e questo può essere dovuto al fatto che la strumentazione utilizzata non sia ottimale, e non si basi sui modelli contemporanei di empatia (Michaels et al., 2014). Queste osservazioni controverse inerenti ad *EE* trovano riscontro anche in studi in cui vengono utilizzati metodi di valutazione differente, tra cui la *performance* comportamentale (Langdon et al., 2006; Derntl et al., 2009; Derntl et al., 2012, Smith et al., 2014), l'*fMRI* (Lee et al., 2010; Smith et al., 2015; Horan et al., 2014a) e i compiti elettrofisiologici (McCormick et al., 2012; Thoma et al., 2014; Corbera et al., 2014; Horan et al., 2014b).

Alcuni modelli, inoltre, ipotizzano che queste due componenti dell'empatia interagiscano con la memoria e i processi esecutivi regolatori per promuovere la risposta empatica, e che ricordare le esperienze passate risulti fondamentale per generare risposte empatiche appropriate (Bechara, 2002; Decety & Jackson, 2004; Lieberman, 2007). Di conseguenza, per un buon funzionamento interpersonale e comunitario risulta fondamentale che la relazione tra *EE* e *CE* e altri processi neurocognitivi rimanga integra. Ciò che è emerso, da una ricerca condotta su pazienti ambulatoriali con schizofrenia cronica che assumevano antipsicotici, è che *CE*, ed in particolare l'assunzione di prospettiva misurata con l'*IRI*, è effettivamente legata sia a capacità funzionali (ossia ciò che una persona può fare) che al funzionamento all'interno di una comunità (cioè ciò che una persona fa effettivamente), potendone quindi determinare il grado di adattamento.

In quest'ottica, ciò potrebbe rappresentare un nuovo e promettente obiettivo per gli interventi riabilitativi, che potrebbero vedere *CE* come *focus* di trattamento per attività orientate al recupero funzionale (Smith et al., 2012).

Da uno studio di Shamay-Tsoory e colleghi (2007) le funzioni esecutive, misurate attraverso singoli *test*, sono risultate correlate a *CE*. Ancora, una minore preoccupazione empatica, sempre misurata con *IRI*, è stata associata ad una memoria episodica più

povera, il che risulta coerente con i modelli teorici che sostengono che i processi di memoria aiutino a guidare la propria capacità di relazionarsi emotivamente con gli altri e a produrre risposte pertinenti (Bechara, 2002; Decety & Jackson, 2004; Lieberman, 2007). Infine, un punteggio elevato nella sottoscala di disagio personale correla con un QI cristallizzato più basso, suggerendo che i pazienti con limitazioni cognitive più generali potrebbero avere minori competenze per regolare il proprio disagio nel momento in cui osservano gli altri affrontare delle avversità (Smith et al., 2012).

Riassumendo, quindi, è possibile affermare che tra i pazienti con schizofrenia, **un'assunzione di prospettiva minore, maggiori sintomi disorganizzati e deficit nella memoria di lavoro ed episodica sono correlati con una capacità funzionale e un funzionamento comunitario più poveri** (Smith et al., 2012).

Per quanto riguarda le relazioni con i sintomi clinici, non sono state trovate correlazioni significative tra alcun aspetto dell'empatia e la distorsione della realtà, i sintomi disorganizzati o negativi, dimostrando che i **disturbi dell'empatia** non sono semplicemente cambiamenti legati allo stato psicotico (Montag et al., 2007; Achim et al., 2011), ma possono invece riflettere disturbi più simili a **tratti associati alla schizofrenia** (Smith et al., 2012).

Andando, invece, ad analizzare la relazione tra *CE* ed *EE* e la percezione ed elaborazione delle emozioni, in particolare la sua sottocomponente di riconoscimento delle emozioni sulla base delle espressioni del volto, emerge come i pazienti con maggior *EE*, in particolare maggiore preoccupazione empatica e disagio personale (dato ottenuto tramite *IRI*), hanno più difficoltà nel riconoscimento (Koevoets et al., 2022), soprattutto per espressioni negative come la paura (Li et al., 2010; Potvin et al., 2015). Ma, fornendo informazioni contestuali durante la visione del film si è visto che porta a prestazioni di riconoscimento maggiori, corroborando l'idea che gli stati emotivi indotti sperimentalmente migliorano la capacità di riconoscere le emozioni dai volti (Niedenthal et al., 2000). L'aumento di preoccupazione empatica trovato in questo studio è in contraddizione rispetto a quanto emerso da studi precedenti, ma questo potrebbe dipendere dal fatto che, in questa circostanza, si richiedeva ai pazienti di valutare le proprie esperienze emotive nel momento immediatamente successivo alla visione di un film in cui un individuo si trovava in una situazione emotiva; questo suggerisce quindi che, in questo caso, l'esito è differente in quanto i soggetti non rispondono al questionario

considerando le loro esperienze e le loro situazioni di vita. Pertanto, si potrebbe dedurre che non è che i pazienti non siano in grado di provare sentimenti, come è stato suggerito dagli studi di autovalutazione, ma semplicemente che questi abbiano particolari difficoltà a riflettere su di essi. Per confermare questa ipotesi sono necessari studi futuri volti a valutare la preoccupazione empatica e il disagio personale sia dall'autovalutazione che dalle misurazioni delle prestazioni negli stessi individui (Koevoets et al., 2022).

Infine, è stato trovato che pazienti con scarsa capacità di riconoscimento dell'espressione facciale emotiva presentavano sintomi significativamente più gravi, in particolare sintomi negativi, dimostrando quindi la correlazione tra il deficit di tale abilità con la gravità della malattia (Koevoets et al., 2022).

Risulta pertanto necessario chiarire se i disturbi dell'empatia correlino con la progressione della malattia: uno studio che ha valutato la relazione tra la durata della stessa e le valutazioni della componente cognitiva dell'empatia nella schizofrenia ha riportato una significativa diminuzione di queste ultime inerenti all'assunzione di prospettiva con l'aumentare della durata del disturbo (Montag et al., 2007), suggerendo quindi che la **componente cognitiva** potrebbe essere **meno colpita nelle prime fasi della malattia**, per poi deteriorarsi con la progressione della stessa. La **progressione** della patologia **non risulta**, invece, **correlata** alla **componente affettiva** (Montag et al., 2007) e alla **valutazione dell'empatia globale** (Bora et al., 2008).

Si può concludere sintetizzando che la schizofrenia è associata ad una ridotta regolazione delle emozioni (Henry et al., 2008, Horan et al., 2013), così come alla difficoltosa distinzione tra sé e l'altro (Ebisch et al., 2014, Liepelt et al., 2012); e se i pazienti risultano sensibili alle emozioni altrui, e incapaci di sottoregolare o distinguere le proprie emozioni da quelle degli altri, ciò che ne risulta è una sopraffazione delle emozioni che impediscono il comportamento empatico adattivo (Bonfils et al., 2016).

Capitolo 5

CONTROVERSO RAPPORTO TRA SCHIZOFRENIA E VIOLENZA

I disturbi dello spettro della schizofrenia sono associati ad una serie di esiti avversi che includono suicidio (Hor & Taylor, 2010), mortalità prematura (Fazel et al., 2014), violenze (Sariaslan et al., 2020) e svariati deficit a livello sociale (Immonen et al., 2017). La maggior parte dei pazienti con schizofrenia non sarà mai violenta. Per ogni paziente schizofrenico che commette un omicidio, 100 si suicidano. Inoltre la schizofrenia aumenta la probabilità di essere vittima di reati e sfruttamento (Arango, 2000).

Nonostante i risultati contrastanti e le cause poco chiare dei comportamenti violenti nei pazienti con schizofrenia, date soprattutto dall'eterogeneità della patologia, numerose prove affermano che questi individui hanno un **rischio superiore** alla media di **commettere atti violenti** (Fazel et al., 2009a; Fazel et al., 2009b; Iozzino et al., 2015). Hanno infatti una probabilità da due a cinque volte maggiore, rispetto ai membri della comunità, di impegnarsi in violenze criminali (Wallace et al., 2004; Räsänen et al., 1998; Hodgins, 1992; Hodgind et al., 1996; Arseneault et al., 2000). Studi su pazienti con schizofrenia hanno riscontrato che atti violenti importanti sono stati messi in atto da circa il 50% di loro (Fazel et al., 2009a; Fazel et al., 2009b).

La perpetrazione di violenza interpersonale è associata a questa diagnosi con notevoli conseguenze per gli individui, le famiglie, i *caregiver*, le vittime e i servizi pubblici (Whiting et al., 2022). Diversi studi, inoltre, affermano che partner e familiari, piuttosto che estranei, possono essere particolarmente soggetti a violenza da parte di pazienti affetti da schizofrenia (Short et al., 2013).

Mentre alcuni studi suggeriscono che, nel complesso, la schizofrenia e le psicosi di per sé (cioè in assenza di comorbidità con il disturbo da uso di sostanze) hanno un'influenza minore, se non nulla, sul rischio di violenza (Bo et al., 2011; Elbogen & Johnson, 2009; Varshney et al., 2016), un gran numero di articoli indica che invece la schizofrenia è associata a comportamenti aggressivi, nonché ad un aumento del rischio di crimini, violenti e non (Fazel et al., 2009; Hodgins, 2008; Nestor, 2002; Short et al., 2013;

Swanson et al., 1990; Van Dorn et al., 2012; Witt et al., 2013); questi risultati mostrano la contraddizione della relazione tra schizofrenia e criminalità e/o violenza.

Inoltre, mediatori come lo stigma, la vergogna e l'impotenza possono svolgere un ruolo nella violenza nella schizofrenia (Kristof et al., 2018). Come è stato accennato precedentemente, è presente un forte stigma nei confronti di coloro che soffrono di schizofrenia, e questo può essere aumentato dalle percezioni pubbliche inerenti alla pericolosità delle malattie mentali, e al conseguente rischio di violenza (Whiting et al., 2022). Quest'ultimo, in aggiunta, è stato correlato ad una prognosi peggiore, con più ricoveri in ospedale e un funzionamento psicosociale più povero (Arango, 2000).

Considerando la **violenza grave**, un legame è stato trovato con la presenza e **coesistenza di deterioramento cognitivo, alterazioni nel processo decisionale e deficit neurocognitivi** (O'Reilly et al., 2018; Hsu & Ouyang, 2021; Jones & Harvey, 2020). L'elaborazione delle informazioni sociali può svolgere un ruolo importante nel moderare o mediare comportamenti violenti e aggressivi. Ad esempio, può darsi che percezioni errate delle interazioni sociali portino alla formazione di pregiudizi di attribuzione ostili, risposte comportamentali inadeguate e, infine, all'incapacità di inibire l'aggressività (Dodge et al., 2002; Feshbach & Feshbach, 2009). L'evidenza di gravi menomazioni cognitive e di affetti negativi nei criminali violenti suggerisce che i deficit nel controllo cognitivo e le conseguenti anomalie nella regolazione delle emozioni, definita come un processo mediante il quale gli individui modulano l'inizio, l'intensità, la durata e l'espressione delle proprie emozioni (Horan et al., 2013; Tully et al., 2014), contribuiscono al comportamento violento nella schizofrenia. Quindi, può essere che menomazioni più gravi della memoria di lavoro e di altre funzioni cognitive contribuiscono a limitare la capacità degli autori di reati violenti di rivalutare efficacemente le situazioni provocatorie e di sottoregolare gli stati emotivi negativi (Ahmed et al., 2018).

In generale, si è visto che alcuni fattori biologici, culturali ambientali, come gli ambienti di cura restrittivi, la qualità dell'assistenza, la relazione medico-paziente e le capacità comunicative, sono associati all'aggressività e alla violenza del paziente (Duxbury et al., 2013; McCann et al., 2014; Pulsford et al., 2011).

Analizzando invece la correlazione tra schizofrenia, violenza e genere è emerso che la prima ha aumentato significativamente la seconda in entrambi i sessi, con un impatto relativamente maggiore sulla violenza nelle donne rispetto agli uomini (Short et al., 2013). Nei pazienti di sesso maschile il rischio si è visto aumentare del doppio rispetto a soggetti di controllo sani, mentre nelle pazienti di sesso femminile tale rischio è aumentato di quasi nove volte. Questo risultato può essere attribuito ai bassi tassi di violenza nelle donne della comunità generale, in quanto tendenzialmente queste sono meno violente degli uomini: di conseguenza, l'impatto della schizofrenia sul loro comportamento offensivo può risultare più evidente (Short et al., 2013). Conclusioni simili sono state riportate anche da Taylor e Bragado-Jimenez (2009), che hanno esaminato la letteratura sulla violenza nelle donne con psicosi e hanno ipotizzato che "*[...] la psicosi conferisce un rischio sproporzionato di violenza sulle donne rispetto agli uomini*". Ciò suggerisce che i disturbi della schizofrenia possono ricoprire un ruolo di particolare rilievo quando si considera la violenza nelle donne.

La maggior parte degli individui che sviluppano schizofrenia e mettono in atto comportamenti aggressivi si impegnavano in essi anche prima dell'esordio psicotico. Infatti, un ampio gruppo dei pazienti al primo episodio di schizofrenia ha già alle spalle una storia di aggressività; alcuni mostrano inoltre anche comportamenti antisociali. Questi soggetti sono spesso caratterizzati da una storia di problemi di condotta sin dall'infanzia, e si caratterizzano per una difficile aderenza al trattamento. Coloro che invece mettono in atto comportamenti aggressivi all'inizio della malattia sono un sottogruppo più piccolo (Hsu & Ouyang, 2022).

È interessante notare che i pazienti con schizofrenia violenta non hanno mostrato una rabbia diretta verso l'esterno più alta o una maggiore frequenza di espressione della rabbia rispetto ai pazienti schizofrenici non violenti, ma ciò che è emerso è una tendenza a manifestare una rabbia meno diretta verso l'interno. Questo suggerisce che la violenza, nella schizofrenia, potrebbe non derivare da una rabbia generalmente aumentata o da una maggiore tendenza a dirigere la rabbia verso l'esterno, ma piuttosto da una **ridotta capacità di far fronte alla tensione interna** (Kristof et al., 2018).

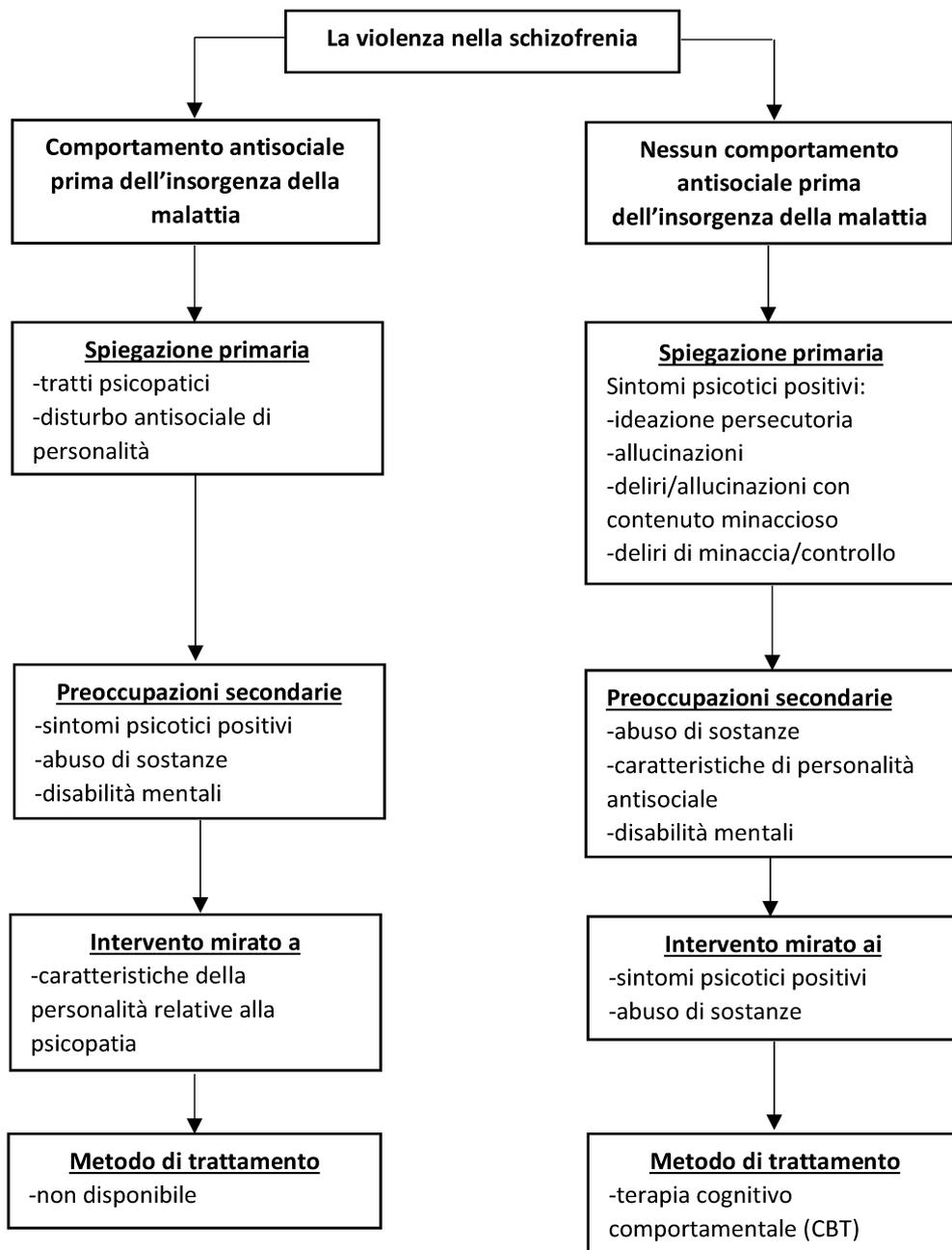


Figura 14. Il verificarsi della violenza nella schizofrenia come conseguenza di due traiettorie di sviluppo (fonte: Bo et al., 2011).

5.1 Fattori di rischio

I fattori di rischio che possono concorrere a questa complicazione sono diversi, tuttavia la maggior parte dell'eccessivo rischio di violenza rispetto alla popolazione generale può essere attribuita alla comorbidità con l'**abuso di sostanze** (Fazel et al., 2009a; Fazel et al., 2009b), che a sua volta è notevolmente più frequente nelle persone con schizofrenia (Koskinen et al., 2009) e, spesso, porta i pazienti a non aderire ai trattamenti.

Altri fattori di rischio importanti da tenere in considerazione sono i **sintomi psicotici**, in particolare durante la psicosi del primo episodio, la **psicopatia** e i **disturbi della personalità**, la **capacità di mentalizzazione**, **fattori sociodemografici** e **stress** (Bo et al., 2011).

Studi criminologici hanno dimostrato che lo stress è un anello importante nella catena dei fattori scatenanti della violenza (Agnew, 1992; Capowich et al., 2001; Moon et al., 2008) e che la probabilità e l'intensità della violenza aumentano considerevolmente con il numero di fattori di stress sperimentati (Lösel & Farrington, 2012). Quelli cronici e di elevata entità come essere senz'altro, disoccupati, avere interazioni interpersonali negative, hanno maggiori probabilità di portare a reati (Kirchebner et al., 2022). Inoltre, la ricerca ha fornito ampie prove sul fatto che lo stress porta a comportamenti negativi, come abuso di droghe, aggressività e, in definitiva, a violenza (Agnew, 2002; Agnew et al., 2008; Capowich et al., 2001; Colvin et al., 2002; Hoffmann & Cerbone, 1999; Link et al., 2016). Rispetto ai controlli sani, in aggiunta, i pazienti con schizofrenia sono più suscettibili allo stress a causa dell'**ipersensibilità** innata **agli stimoli avversi** (Nuechterlein & Dawson, 1984) ed è necessario meno stress per far sì che venga superata la loro capacità di far fronte adeguatamente a tali situazioni (Ingram & Luxton, 2005). Tali soggetti mostrano una maggiore reattività emotiva ai fattori di stress naturali (Myin-Germeys et al., 2000, 2003; Myin-Germeys & van Os, 2007) e spesso mancano delle capacità di inibizione comportamentale necessarie per affrontare i sintomi del loro disturbo e ulteriori fattori di stress, che possono sfociare in reati violenti (Mazerolle & Maahs, 2000; Serper et al., 2008; Soyka, 2011).

La ricerca volta a comprendere lo sfondo del comportamento violento nella schizofrenia si è in gran parte concentrata su quattro fattori principali. Questi includono sintomi psicotici (Douglas et al., 2009; Haddock et al., 2013; Teasdale, 2009), abuso di sostanze

in comorbidità (Elbogen & Johnson, 2009; Fazel et al., 2009a; Richard-Devantoy et al., 2013; Short et al., 2013; Slijepcevic et al., 2014; Van Dorn et al., 2012), disturbo antisociale di personalità (Abu-Akel et al., 2015; Huber et al., 2016; Nolan et al., 1999; Sedgwick et al., 2017) e stato del trattamento (e aderenza allo stesso) (Fazel et al., 2014; Witt et al., 2013). Sebbene questi studi forniscano dati preziosi per la comprensione del comportamento violento nella schizofrenia, la ricerca finora non ha dato molta enfasi ad aspetti come la mentalizzazione e l'empatia, che sono rilevanti sia per la violenza che per la schizofrenia.

Una migliore comprensione dei fattori di rischio che portano a reati violenti dovrebbe essere utile per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche per i pazienti a rischio e potrebbe quindi potenzialmente ridurre la prevalenza di reati violenti (Kirchebner et al., 2022).

5.1.1 Comorbidità con abuso di sostanze

“L’associazione tra schizofrenia e crimine violento è minima a meno che al paziente non venga diagnosticata una comorbidità da abuso di sostanze” (Fazel et al., 2009b).

Il **rischio di violenza aumenta** quando l'abuso di sostanze viene aggiunto alle combinazioni di alterato controllo degli impulsi e sintomi come ostilità, percezione della minaccia, grandiosità e disforia.

Oltre all'abuso di alcol, le sostanze comunemente abusate in questo gruppo di pazienti includono nicotina, cocaina e cannabis. In particolare, è stato segnalato che il forte abuso di cannabis è un fattore di stress che provoca ricadute nei pazienti schizofrenici. In generale, l'uso di sostanze nella psicosi è associato a risultati peggiori, tra cui un **aumento dei sintomi psicotici** e una **minore compliance al trattamento** (Winklbaur et al., 2006).

Di conseguenza, è fondamentale che le valutazioni del rischio in ambito forense considerino la comorbidità con l'abuso di sostanze nei pazienti con schizofrenia, e che i programmi progettati per ridurre tali rischi prendano di mira non solo la sintomatologia associata alla schizofrenia, ma anche questo aspetto (Bo et al., 2011).

5.1.2 *Associazione con sintomi psicotici*

Quando i pazienti hanno un'esacerbazione dei sintomi psicotici, il rischio di violenza aumenta e, pertanto, i **sintomi clinici sembrano predire** superficialmente la **violenza**. Tuttavia, non è semplicemente la presenza di sintomi psicotici, ma anche alcune delle caratteristiche ad essi associate, che meglio predicono la violenza. Si è visto che pazienti violenti presentano **sintomi** significativamente **più positivi**, come misurato dalla scala della sindrome positiva e negativa (*PANSS*), punteggi più alti sulla scala di psicopatologia generale *PANSS* e una minore comprensione dei diversi costrutti valutati (Arango, 2000).

Individui che sperimentano allucinazioni e deliri, inoltre, sono particolarmente a rischio per lo sviluppo di relazioni sociali compromesse con conseguenti maggiori probabilità di rapporti interpersonali conflittuali; e tentativi da parte di altri di dissuadere i pazienti dai loro deliri e comportamenti bizzarri, o di costringerli ad un trattamento, spesso causano conflitti (Hiday, 1997). Più nello specifico, *deliri persecutori* sono stati causalmente collegati alla violenza da studi empirici (Coid et al., 2013).

Questa **associazione tra violenza e psicosi** appare **più evidente** durante la psicosi del **primo episodio** rispetto alle fasi successive della malattia (Foley et al., 2007; Milton et al., 2001; Nielssen, 2009; Steinert et al., 1999). Durante questa prima, grave, fase, livelli sproporzionati di violenza sono stati associati ad automutilazioni (Larger et al., 2009), tentativi di suicidio (Nielssen, 2009), danni ai membri della famiglia (Nielssen et al., 2007), inclusi bambini (Nielssen et al., 2009) e omicidio (Nielssen et al., 2007). Sebbene l'omicidio si verifichi molto raramente nei pazienti con schizofrenia, e in particolare l'omicidio di estranei (Nielssen, 2009), è considerato di per sé la complicanza più significativa della psicosi.

Numerosi studi riportano, infatti, che la maggior parte dei reati commessi dai pazienti con schizofrenia si verificano durante il primo episodio psicotico (Large & Nielssen, 2011; Nielssen & Large, 2010) e prima del contatto con il sistema di salute mentale (Munkner et al., 2003; Wallace et al., 2004). Questi risultati individuano, nella psicosi non trattata, un importante fattore di rischio sia per la violenza che per l'omicidio nella schizofrenia (Appleby & Shaw, 2006; Large & Nielssen, 2008; Meehan et al., 2006; Nielssen et al., 2007) e delineano l'intervento precoce come vitale per impedire la violenza futura (Nielssen et al., 2009).

In generale, circa il 10% delle persone al il primo episodio di psicosi commette violenza fisica interpersonale entro 1-3 anni dal primo contatto con i servizi di assistenza primaria (Winsper et al., 2013). Allo stesso modo, la prevalenza complessiva di violenza grave è del 16% prima del contatto con il servizio e del 13% dopo il contatto (Winsper et al., 2013).

5.1.3 Violenza precedente

Il **miglior predittore** di violenza nella schizofrenia, che è comune alle popolazioni stabili e recidivanti, è lo stesso della popolazione generale, cioè la violenza precedente (Arango, 2000).

La maggior parte degli individui che dopo aver sviluppato schizofrenia si impegna in comportamenti violenti fa parte di coloro che durante l'infanzia hanno sofferto di un **disturbo della condotta** (Hodgins et al., 2013). La gravità dei sintomi del disturbo della condotta infantile è positivamente, e linearmente, associata al numero di condanne per reati violenti e non violenti anche tenendo conto dell'abuso di sostanze (Hodgins et al., 2008; Hodgins et al., 2005). Nell'adolescenza questi individui fanno un uso improprio di sostanze (Malcolm et al., 2011) e continuano ad impegnarsi in comportamenti aggressivi mostrando comportamenti, atteggiamenti e modi di pensare antisociali. Questi individui sono responsabili della maggior parte dei crimini commessi da persone con schizofrenia (Hodgins, 2022). Una volta che la psicosi esordisce, i pazienti con schizofrenia e precedente disturbo della condotta mostrano schemi di sintomi positivi simili a quelli degli altri pazienti, ma **meno sintomi negativi** (Swanson et al., 2008; Krakowski & Czobor, 2018; Moran & Hodgins, 2004). Tra quelli con un precedente disturbo della condotta, i sintomi positivi sono meno correlati a comportamenti aggressivi rispetto ad altri pazienti (Swanson et al., 2008; Volavka et al., 2012).

Inoltre, tra i pazienti con schizofrenia, quelli che presentano un precedente disturbo della condotta hanno **maggiori probabilità di aver subito maltrattamenti fisici** (Bruce & Laporte, 2015) e/o **sessuali** e **bullismo** rispetto ai loro coetanei sani (Morgan et al., 2020).

5.1.4 *Deficit di cognizione sociale ed empatia*

Nel precedente capitolo è stato descritto come pazienti con schizofrenia abbiano **difficoltà nel riconoscimento delle emozioni**, in particolare della paura e della rabbia (Weiss et al., 2006), e questo si è visto essere associato a comportamenti aggressivi (Dolan & Fullam, 2009; Frommann et al., 2009). Per quanto riguarda espressioni facciali felici e tristi si è visto come pazienti violenti abbiano prestazioni migliori rispetto a pazienti non violenti (Silver et al., 2005).

Si è visto anche che deficit di mentalizzazione sono una caratteristica fondamentale della schizofrenia, ma questi potrebbero non svolgere un ruolo marcato nella violenza specificamente associata a questa malattia. Alcuni studi hanno riportato una migliore mentalizzazione nei pazienti schizofrenici violenti (Abu-Akel & Abushua'leh, 2004; Bo et al., 2011), dando luogo all'ipotesi secondo cui questa **maggiore mentalizzazione** può essere utile per la manipolazione e l'inganno nelle popolazioni schizofreniche delinquenti, permettendo la messa in atto di **crimini violenti premeditati** (Rice, 1997). Tuttavia, dati i pochi studi sull'associazione della mentalizzazione con la violenza nella schizofrenia, non è possibile trarre conclusioni.

La capacità di fare inferenze empatiche, invece, si è visto essere legata alla diminuzione della propensione alla violenza (Abu-Akel & Abushua'leh, 2004; Majorek et al., 2009). L'**empatia** può infatti svolgere un ruolo di **mediazione nel rapporto tra violenza e disturbo mentale**.

È stato suggerito, quindi, che la schizofrenia possa essere intesa come un disturbo della rappresentazione di stati mentali in cui, ad esempio, i *deliri di persecuzione* e le *idee di riferimento* possono essere interpretate in termini di rottura della capacità di monitorare i pensieri e le intenzioni altrui (Corcoran et al., 1995; Frith, 2004; Pickup & Frith, 2001). Sulla base di questo e dell'associazione suggerita tra mentalizzazione e violenza, Abu-Akel e Abushua'leh (2004) hanno studiato la correlazione tra violenza e capacità di mentalizzazione nei pazienti con schizofrenia e hanno dimostrato che, mentre la capacità di fare inferenze empatiche ha ridotto la probabilità di coinvolgimento della violenza, la comprensione degli stati mentali cognitivi (cioè, la *ToM* cognitiva) ha aumentato la possibilità di violenza.

Fornire ai pazienti un'educazione all'empatia, quindi, facilita la riduzione del loro comportamento aggressivo e delle risposte ostili e aumenta la propensione a eseguire comportamenti socialmente appropriati (Darmedru et al., 2017; Eisenberg & Fabes, 1990; Romero-Martínez et al., 2016).

5.1.5 Caratteristiche di personalità

Diversi studi hanno dimostrato che le **anomalie della personalità** sono rilevabili tra i pazienti schizofrenici (Donat et al., 1992; Newton-Howes et al., 2008) e sono presenti già **prima dell'insorgenza della malattia** (Baum & Walker, 1995, Cuesta et al., 1999, Peralta et al., 1991), rimanendo relativamente stabili dopo lo sviluppo della stessa (Kentros et al., 1997) e influenzando l'esito comportamentale (Lysaker et al., 1999; Lysaker et al., 2003).

Il **disturbo antisociale di personalità**, così come il **disturbo della condotta**, è più diffuso nei pazienti con schizofrenia rispetto ai membri della popolazione generale e questa comorbidità è associata ad un rischio elevato di abuso di sostanze (Chambers et al., 2003). Inoltre, il disturbo antisociale e la psicopatia sono associati all'impulsività per definizione e probabilmente influenzano anche l'aderenza al trattamento farmacologico (Winklbaaur et al., 2006). Diverse ricerche, inoltre, convergono sulla conclusione che la psicopatia è un predittore essenziale di violenza futura negli individui con schizofrenia (Abushua'leh & Abu-Akel, 2006; Bonta, 1998; Dolan & Davies, 2006; Fullam & Dolan, 2008; Harris et al., 1991; Majorek et al., 2009; Nolan et al., 1999; Nolan et al., 2003; Rasmussen et al., 1995; Rice & Harris, 1992; Tengström, 2001; Tengström et al., 2004; Tengström et al., 2000).

I pazienti che mostrano un comportamento antisociale fin dall'infanzia o dalla prima adolescenza e continuano a offendere per tutta la vita, di solito subiscono violenza prima dell'inizio della malattia. In effetti, Abushua'leh e Abu-Akel (2006) mostrano che il miglioramento delle condizioni di malattia dei pazienti schizofrenici potrebbe non ridurre la probabilità di violenza tra coloro con un alto profilo psicopatico, come misurato dalla *Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R)*. Al contrario, i pazienti che non mostrano alcun segno di attività antisociale prima della malattia, ma iniziano una traiettoria offensiva in seguito, mostrano spesso un decorso cronico della schizofrenia e mostrano gravi modelli di violenza, incluso l'omicidio che esordisce intorno ai quarant'anni (Hodgins, 2008). In

tale popolazione, si prevede che la violenza diminuirà con il miglioramento delle condizioni di malattia.

Nei casi in cui è possibile, identificare i fattori, come le caratteristiche della personalità, che sono alla base della violenza tra i pazienti con schizofrenia e che non sono correlati alle psicosi potrebbe aiutare a sfatare il mito secondo cui la schizofrenia di per sé induce violenza e, di conseguenza, attenua la tendenza al rifiuto sociale di quel gruppo (Angermeyer & Matschinger, 1996; Link et al., 1999; Van Dorn et al., 2005).

5.2 Trattamento per il miglioramento della violenza nella schizofrenia

Qualsiasi intervento (medico o psicosociale) volto a ridurre la violenza nei pazienti con schizofrenia, deve considerare quanto segue (Bo et al., 2011):

1. sintomatologia, ovvero l'interazione di sintomi positivi, specialmente deliri e allucinazioni, e negativi. L'individuazione e il trattamento degli individui durante la fase psicotica del primo episodio è fondamentale;
2. patologie legate a tratti quali disturbi della personalità e tratti psicopatici;
3. funzionalità delle abilità cognitive sociali come la mentalizzazione;
4. abuso di sostanze e altre patologie cliniche meritevoli di attenzione, patologie psichiatriche temporanee o comunque non strutturali e disturbi imputabili a patologie extracerebrali;
5. ambiente del paziente, cioè se il paziente in cura è detenuto, ricoverato in ospedale o residente in comunità;
6. storia di comportamento delinquente nonché insorgenza di comportamenti violenti prima e/o dopo l'esordio della malattia;
7. informazioni demografiche come età e sesso.

Inoltre, per cercare di massimizzare l'aderenza al trattamento è di fondamentale importanza l'adozione di un **approccio individualizzato**. È necessario spiegare lo scopo, i benefici e gli effetti collaterali del trattamento a ciascun paziente, e quando presente anche alla famiglia. I sentimenti e i dubbi dei pazienti sugli effetti avversi devono essere rispettati e presi in considerazione per la pianificazione del trattamento, al fine di aumentare il potenziale di aderenza allo stesso (Quinn & Kolla, 2017).

5.2.1 *Terapia farmacologica*

I farmaci antipsicotici si suddividono in **antipsicotici di prima generazione** (*First Generation of Antipsychotic, FGA*) e **antipsicotici di seconda generazione** (*Second Generation of Antipsychotic, SGA*) sulla base della loro affinità recettoriale ad uno specifico neurotrasmettitore (Correll et al., 2017). I farmaci *FGA* agiscono bloccando selettivamente il recettore D2 della dopamina provocando anche la comparsa di svariati effetti collaterali neurologici, come i sintomi extrapiramidali, o disturbi motori involontari, come la discinesia tardiva; mentre i farmaci *SGA* hanno un'affinità relativamente bassa per il recettore D2 della dopamina, mostrando piuttosto una maggiore affinità per i recettori 5-HT della serotonina. Questi ultimi sono noti per inibire il rilascio di dopamina nel sistema nigrostriatale innalzano così il rilascio di dopamina in modo selettivo nello striato, mitigando gli effetti collaterali neurologici (Solmi et al., 2017). Gli effetti avversi degli *SGA* colpiscono prevalentemente a livello metabolico, causando un aumento di peso e il rischio di diabete (McEvoy et al., 2007) o, a livello cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT (Chung & Chua, 2011). La Clozapina, invece, si caratterizza per causare il rischio di agranulocitosi (Crismon et al., 2014).

In particolare, una riduzione della violenza nella schizofrenia è risultata legata agli antipsicotici di seconda generazione, come **Olanzapina**, **Clozapina**, **Risperidone**, **Quetiapina** e **Ziprasidone** (Buckley, 1999; Buckley et al., 1995; Citrome et al., 2001; Swanson et al., 2004; Taylor et al., 1996; Volavka, 1999; Volavka et al., 2002), sebbene esistano controversie sulla superiorità della Clozapina rispetto agli effetti di Olanzapina e Risperidone sulla riduzione della violenza (Bitter et al., 2005; Citrome et al., 2001; Krakowski et al., 2006; Krakowski et al., 2008; Volavka & Citrome, 2008).

Sembrirebbe che l'effetto anti-aggressivo della Clozapina, che per i pazienti resistenti alla terapia farmacologica si è rivelata il farmaco migliore, non sia specifico: essa può semplicemente migliorare tutti i sintomi della psicosi, comprese l'ostilità e l'aggressività, in modo più o meno uguale. Tuttavia, sebbene tratti i sintomi positivi come deliri e allucinazioni che a volte sono alla base del comportamento aggressivo, ha un'attività anti-aggressiva specifica che è (almeno statisticamente) indipendente dal miglioramento dei sintomi positivi (Citrome et al., 2001; Krakowski et al., 2006): ha un impatto maggiore

sui circuiti serotoninergici cerebrali rispetto agli altri antipsicotici, e la disfunzione della serotonina cerebrale è associata alla violenza (Comai et al., 2012).

Inoltre, un recente studio ha dimostrato che i pazienti con schizofrenia e precedente disturbo della condotta hanno mostrato maggiori riduzioni dei sintomi psicotici e comportamenti aggressivi quando trattati con Clozapina, rispetto a Olanzapina, e riduzioni ancora maggiori di atteggiamenti violenti rispetto all'Aloperidolo (Krakowski et al., 2021). L'effetto specifico della Clozapina non è stato osservato in altri pazienti.

Gli effetti anti-aggressivi di alcuni farmaci (diversi dalla Clozapina, che provoca un lieve peggioramento dei sintomi cognitivi) possono essere mediati dalla loro influenza sulle funzioni cognitive, che dovrebbero quindi essere valutate prima dell'inizio della terapia e poi in vari momenti durante gli studi sui trattamenti anti-aggressivi nei pazienti con schizofrenia (Volavka & Citrome, 2011).

Tuttavia, a causa dell'incertezza riguardo all'interazione dei molteplici fattori di rischio per la violenza negli individui con schizofrenia, esistono alcune controversie sul fatto che i farmaci antipsicotici possano ridurre la violenza in generale, o solo quando tale comportamento è direttamente correlato alla psicosi (Swanson et al., 2008). Più specificamente, Swanson e colleghi (2008) sostengono che il **trattamento antipsicotico** applicato come gestione generale del rischio di violenza sembra **efficace** solo nei **pazienti** in cui è presente una **relazione tra violenza e sintomatologia**: non è stata osservata alcuna riduzione della violenza in assenza di tale relazione.

Dato il relativo successo dei farmaci nell'attenuare il verificarsi della violenza nella schizofrenia, diversi studi sottolineano l'importanza dell'aderenza a questi nella gestione del rischio di comportamenti violenti (Swanson et al., 2008; Swartz et al., 1998). Si è visto che tassi di violenza maggiore e arresti più elevati (Ascher-Svanum et al., 2006), nonché un aumento della gravità della violenza (Alia-Klein et al., 2007), sono collegati con la non aderenza alle cure mediche. Inoltre, i programmi di trattamento specialistico della comunità forense, che incorporano sia interventi medici che psicosociali, si sono dimostrati efficaci nel prevenire la violenza tra i pazienti con schizofrenia (Bo et al., 2011).

Gli **antipsicotici a lunga durata d'azione** (di deposito) possono **migliorare l'aderenza al trattamento** e dovrebbero essere considerati un'opzione nei pazienti aggressivi con schizofrenia. Sulla base delle prove raccolte utilizzando le loro formulazioni orali, gli antipsicotici di deposito di seconda generazione possono essere più utili degli agenti più vecchi per questa popolazione (Volavka & Citrome, 2011).

5.2.2 Trattamento psicoterapeutico e psicoeducazione

Nonostante la mantenuta promessa degli interventi terapeutici farmacologici per l'abbattimento della violenza, lo sviluppo di interventi psicoterapeutici per i pazienti con sintomi psicotici che mostrano violenza rimane scarso (Haddock et al., 2009) e l'effetto di tali interventi sulla psicosi e sulla violenza è spesso studiato separatamente. Inoltre, gli attuali strumenti di valutazione del rischio spesso portano a classificare erroneamente i pazienti come ad alto rischio di violenza, quando in realtà non lo sono (Large et al., 2011).

Gli interventi psicosociali a lungo termine recentemente sviluppati, che utilizzano **approcci cognitivo-comportamentali**, sono sorprendentemente **efficaci nel ridurre il comportamento aggressivo persistente** nei pazienti psicotici (Yates et al., 2010).

Psicoeducazione di gruppo

La psicoeducazione consiste nell'insegnare ai pazienti la natura della loro malattia e i trattamenti disponibili, con l'obiettivo di migliorare la comprensione e prevenire le ricadute.

L'intervento psicoeducativo si pone tre obiettivi principali:

1. esplorare, comprendere e accettare il modello di malattia del paziente per poi metterlo a confronto con le definizioni mediche, spiegandone le differenze;
2. sviluppare un senso di padronanza nel paziente con lo scopo di acquisire e migliorare le abilità soggettive necessarie per controllare la malattia e i suoi effetti;
3. protezione dell'autostima del paziente, minacciata dallo stigma e dagli stereotipi legati alla malattia mentale.

È comunemente offerta in un formato di gruppo in contesti forensi (Quinn & Kolla, 2017).

Interventi di Terapia Cognitivo-Comportamentale

La terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive Behavioral Therapy, CBT*) si concentra sull'affrontare le distorsioni cognitive che promuovono la continuazione di atteggiamenti e comportamenti disadattivi.

L'evidenza indica che la **CBT per psicosi (CBTp)** può ridurre i sintomi positivi e negativi della schizofrenia (Wykes et al., 2008) ed è stata applicata a questo scopo in contesti forensi (Giarrett & Leman, 2007). Gli autori hanno suggerito che il miglioramento del pensiero delirante ha portato alla riduzione dell'aggressività nel gruppo *CBTp* (Quinn & Kolla, 2017).

La *CBTp* si articola principalmente in tre fasi principali:

- **engagement**, in cui l'obiettivo del terapeuta è quello di costruire una relazione solida con il paziente, fondamentale per l'applicazione di strategie e tecniche personalizzate per la gestione della sintomatologia;
- definizione, caratterizzata dall'**assessment** dei sintomi manifestati. Viene posta particolare attenzione agli elementi che hanno contribuito allo sviluppo e al mantenimento del sintomo psicotico in questione. L'obiettivo è la formulazione del caso, in cui verranno specificati i circoli viziosi e i fattori di mantenimento dei sintomi, in modo da aiutare il paziente a comprendere il collegamento tra i problemi che manifesta (Morrison et al., 2004);
- **ristrutturazione**, si concentra sulla normalizzazione delle esperienze atipiche vissute con estrema angoscia. L'obiettivo riguarda il fatto di comprendere come il paziente gestisce lo stress e il disagio provocati dagli eventi della vita, con il successivo tentativo di collocamento dei suoi pensieri e delle sue azioni all'interno di rappresentazioni dotate di significato, cercando di ripristinare, o comunque migliorare, gli stili di attribuzione (Barrowclough et al., 2003).

L'utilizzo della *CBT* risulta più efficace nel momento in cui, precedentemente ad essa, vengono stimulate le competenze autoriflessive del soggetto. Una volta che il paziente acquista l'abilità di comprendere il suo stile di pensiero è in grado di adottare strategie di *coping* o di *problem solving* più adatte nella gestione dei sintomi (Lysaker et al., 2007).

5.2.3 *Altri interventi*

Terapia elettroconvulsiva (Electroconvulsive Therapy, ECT)

Da uno studio randomizzato controllato è emerso che l'*ECT* offre un beneficio aggiuntivo ai pazienti refrattari al trattamento con schizofrenia che già assumevano Clozapina (Petrides et al., 2015).

Il trattamento combinato con *ECT* e farmacoterapia può essere particolarmente indicato durante le prime fasi del ricovero quando i pazienti si presentano più gravemente malati e mostrano livelli elevati di aggressività o violenza a causa della loro psicosi (Quinn & Kolla, 2017).

Stimolazione magnetica transcranica ripetuta (Repetitive Transcranical Magnetic Stimulation, rTMS)

La *rTMS* è un metodo non invasivo per stimolare elettricamente i neuroni corticali che è stato dimostrato migliori i sintomi positivi e negativi nella schizofrenia (Shi et al., 2014; Slotema et al., 2014; Slotema et al., 2010). Tuttavia, non è stato testato come trattamento per il comportamento aggressivo in pazienti con schizofrenia. Sebbene non ci siano prove dirette che colleghino la *rTMS* alla riduzione della violenza, è possibile che il rischio possa essere ridotto nei pazienti i cui sintomi psicotici acuti rispondono bene alla *rTMS*, data la relazione tra comportamento violento e sintomi positivi della patologia (Hodgins et al., 2003; Fresán et al., 2005).

Programmi di ragionamento e riabilitazione (Reasoning & Rehabilitation Programs, R&R)

L'osservazione che alcuni criminali mancano di capacità sociali, attitudinali e di ragionamento cognitivo per impegnarsi in comportamenti prosociali ha portato allo sviluppo di programmi di ragionamento e riabilitazione che mirano a trasmettere queste abilità e mitigare il rischio di recidiva (Quinn & Kolla, 2017).

Altri programmi di riparazione cognitiva

L'abilità neurocognitiva, la cognizione sociale, l'alessitimia, la capacità di regolazione delle emozioni e l'ambiente terapeutico delle unità di degenza possono influenzare l'aggressività nella schizofrenia (Ahmed et al., 2014). Quindi, gli interventi che prendono di mira questi fattori potrebbero avere il potenziale per ridurre gli esiti violenti nella

schizofrenia. Il programma di riparazione è stato associato a un miglioramento significativo su una serie di misure neurocognitive, oltre che ad una ridotta aggressività fisica e verbale (Quinn & Kolla, 2017).

Terapia assistita dagli animali (Animal Assisted Therapy, AAT)

L'AAT prevede l'uso di animali specifici in un processo terapeutico mirato (Mills & Hall, 2014). È stato riscontrato che la sola terapia equina-assistita riduce significativamente gli incidenti violenti per diversi mesi dopo l'inizio del trattamento (Quinn & Kolla, 2017).

Una volta identificati i trattamenti efficaci, gli studi futuri dovrebbero tentare di identificare quando è il momento ottimale per iniziare il trattamento (ad esempio prima o dopo il primo o più casi di violenza), quali pazienti lo richiedono e il luogo ideale in cui deve avvenire il trattamento (come per esempio reparti di degenza generale, ospedali psichiatrici forensi, ambulatori, strutture residenziali) (Kolla & Hodgins, 2013). Determinare quali pazienti hanno maggiori probabilità di beneficiare di trattamenti specifici e/o strategie multimodali dovrebbe essere un'ulteriore priorità. I pazienti aggressivi che rifiutano il trattamento rappresentano una sfida particolare: sfruttare le capacità di un **team di trattamento diversificato e integrato**, coinvolgere le famiglie dei pazienti e enfatizzare i punti di forza individuali potrebbe facilitare l'alleanza terapeutica e la scoperta della riduzione della violenza come obiettivo comune (Quinn & Kolla, 2017).

Conclusioni

Durante il corso dell'elaborato è stata ribadita più volte l'eterogeneità che caratterizza questa patologia, sia per quanto riguarda le sue caratteristiche, la sua possibile insorgenza, i suoi effetti, le sue manifestazioni cliniche e di conseguenza i suoi diversi trattamenti.

Considerando che la schizofrenia è una patologia a lungo termine e ricorrente, gli obiettivi principali da perseguire sono la riduzione della gravità dei sintomi psicotici, la preservazione della funzione psicosociale, la prevenzione della ricomparsa degli episodi sintomatici e del deterioramento funzionale associato e la riduzione dell'uso di sostanze che spesso avviene in concomitanza. Oltre a concentrarsi sulle persone affette dalla patologia, è stato dimostrato che i programmi di trattamento che incoraggiano il coinvolgimento e il sostegno familiare migliorano il funzionamento sociale e riducono i ricoveri (Rummel-Kluge & Kissling, 2008).

Uno degli aspetti più complessi nella cura della schizofrenia è l'*insight* del paziente, che spesso risulta assente, con la conseguente non aderenza alla terapia, in quanto convinto di non essere malato e non averne bisogno, oppure a causa degli affetti avversi dei farmaci. Da diversi studi su questo argomento emerge che fattori predittivi di una maggior consapevolezza al primo episodio di patologia sono il genere femminile e l'età più avanzata (McEvoy et al., 2006), e questo spiega il motivo per cui si riscontra una miglior risposta al trattamento nelle donne rispetto che negli uomini (Salem & Kring, 1998).

L'enfasi è stata posta particolarmente sul concetto di teoria della mente ed empatia, due componenti fondamentali se si considera il peso che questo disturbo ha sulla vita degli individui che ne sono affetti e sulle loro relazioni interpersonali. La compromissione in qualsiasi fase del processo empatico influenza, infatti, il comportamento delle persone attraverso la loro interpretazione errata e/o la loro inappropriata reattività alle interazioni sociali. Un'accurata empatia è inoltre considerata un fattore protettivo contro il comportamento antisociale, e mostra una correlazione positiva con il comportamento pro-sociale (Eisenberg, 2000, Strayer & Roberts, 2004).

La letteratura scientifica inerente al collegamento tra *ToM* ed empatia, due componenti alterate in questi pazienti, e la loro relazione con gli aspetti violenti, non è esaustiva, infatti la ricerca che indaga l'alterazione dell'empatia come fattore di mediazione nella

violenza da parte di soggetti con schizofrenia è scarsa e lascia molte domande senza risposta. Sia l'empatia che la violenza sono concetti sfaccettati, e la schizofrenia è una condizione complessa con una varietà di manifestazioni; questo spiega in parte le difficoltà nel trarre conclusioni definitive (Bragado-Jimenez & Taylor, 2012).

Sono quindi necessari ulteriori studi volti ad analizzare la relazione tra le diverse componenti, e un obiettivo ambizioso potrebbe essere quello di riuscire, oltre a trovare un *pattern* chiaro ed esplicativo, ad arrivare ad un possibile trattamento e a delle metodologie di prevenzione, il tutto affiancato dalla ricerca neuroscientifica, fondamentale per riuscire a definire in maniera sempre più chiara e precisa quelle che sono le aree, che formano diversi *network*, che presentano delle alterazioni strutturali e funzionali che si ripercuotono poi sulla sintomatologia.

Bibliografia

- Abu-Akel, A., & Abushua'leh, K. (2004). 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophrenia research*, 69(1), 45-53.
- Abu-Akel, A., Heinke, D., Gillespie, S. M., Mitchell, I. J., & Bo, S. (2015). Metacognitive impairments in schizophrenia are arrested at extreme levels of psychopathy: The cut-off effect. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 1102.
- Abushua'leh, K., & Abu-Akel, A. (2006). Association of psychopathic traits and symptomatology with violence in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 143(2-3), 205-211.
- Achim, A. M., Ouellet, R., Roy, M. A., & Jackson, P. L. (2011). Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry research*, 190(1), 3-8.
- Adenzato, M., & Enrici, I. (2005). Comprendere le menti altrui: meccanismi neurocognitivi dell'interazione sociale. *Quaderni di psicoterapia cognitiva*, 16, 14-28.
- Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, W. V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry and Clinical neurosciences*, 53(4), 437-448.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of neuroscience*, 20(7), 2683-2690.
- Agid, O. B. J. M. B. H. T. M. U. B., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., ... & Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 4(2), 163-172.
- Agnew, R. (1992). Foundation for a general strain theory of crime and delinquency. *Criminology*, 30(1), 47-88.
- Agnew, R. (2002). Experienced, vicarious, and anticipated strain: An exploratory study on physical victimization and delinquency. *Justice quarterly*, 19(4), 603-632.
- Agnew, R., Matthews, S. K., Bucher, J., Welcher, A. N., & Keyes, C. (2008). Socioeconomic status, economic problems, and delinquency. *Youth & Society*, 40(2), 159-181.
- Agnew, Z. K., Bhakoo, K. K., & Puri, B. K. (2007). The human mirror system: a motor resonance theory of mind-reading. *Brain research reviews*, 54(2), 286-293.
- Ahmed, A. O., Hunter, K. M., Van Houten, E. G., Monroe, J. M., & Bhat, I. A. (2014). Cognition and other targets for the treatment of aggression in people with schizophrenia. *Ann. Psychiatry Ment. Health*, 2(1), 1004.
- Ahmed, A. O., Richardson, J., Buckner, A., Romanoff, S., Feder, M., Oragunye, N., Ilnicki, A., Bhat, I., Hoptman, M. J., & Lindenmayer, J.-P. (2018). Do cognitive deficits predict negative emotionality and aggression in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 259, 350-357.

- Albiero, P., Matricardi, G., Speltri, D., Toso, D. (2009). The assessment of empathy in adolescence: A contribution to the Italian validation of the "Basic Empathy Scale". *Journal of Adolescence*, 32(2), 393-408.
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60(6), 565-571.
- Alia-Klein, N., O'Rourke, T. M., Goldstein, R. Z., & Malaspina, D. (2007). Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 33(1), 86-96.
- Allen, P. P., Johns, L. C., Fu, C. H., Broome, M. R., Vythelingum, G. N., & McGuire, P. K. (2004). Misattribution of external speech in patients with hallucinations and delusions. *Schizophrenia research*, 69(2-3), 277-287.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Text revision) (DSM-IVTR). Washington, DC: *American Psychiatric Association*.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5. ed). *American Psychiatric Publishing*.
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Klier, C. M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., Thompson, A., ... & Nelson, B. (2012). Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry*, 6(4), 450-454.
- Amodio, D.M., Frith, C.D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 268-277.
- Andreasen, N. C. (1983). Scale for the assessment of negative symptoms (SANS) University of Iowa. *Iowa City*.
- Andreasen, N. C. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS) University of Iowa. *Iowa City*.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia: Definition and validation. *Archives of general psychiatry*, 39(7), 789-794.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., ... & Yuh, W. T. (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266(5183), 294-298.
- Andreasen, N. C., Flaum, M., Swayze, V. W., Tyrrell, G., & Arndt, S. (1990). Positive and negative symptoms in schizophrenia: A critical reappraisal. *Archives of general psychiatry*, 47(7), 615-621.
- Andreasen, N. C., Olsen, S. A., Dennert, J. W., & Smith, M. R. (1982). Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *The American journal of psychiatry*.
- Andreasen, N. C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V. W., Flaum, M., Kirchner, P., ... & O'Leary, D. S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia: Assessment with xenon 133 single-photon emission

- computed tomography and the Tower of London. *Archives of general psychiatry*, 49(12), 943-958.
- Angermeyer, M. C., & Matschinger, H. (1996). The effect of violent attacks by schizophrenic persons on the attitude of the public towards the mentally ill. *Social Science & Medicine*, 43(12), 1721-1728.
- Angyal, A. (1936). The experience of the body-self in schizophrenia. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 35(5), 1029-1053.
- Ann M. Kring, Sheri L. Johnson, Gerald C. Davinson & John M. Neale. *Abnormal Psychology*, 13th edition, 2016 John Wiley & Sons. Inc. (trad. It. *Psicologia clinica*, quinta edizione, Zanichelli editore, Bologna, 2017)
- Arango, C. (2000). Violence in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(4), 392–393.
- Arseneault, L., Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, P. J., & Silva, P. A. (2000). Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 979-986.
- Arzy, S., Seeck, M., Ortigue, S., Spinelli, L., & Blanke, O. (2006). Induction of an illusory shadow person. *Nature*, 443(7109), 287-287.
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., Lacro, J. P., & Dolder, C. R. (2006). A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(7), 1114-1123.
- Barch, D. M. (2003). Cognition in Schizophrenia: Does Working Memory Work? *Current Directions in Psychological Science*, 12(4), 146–150.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 58(3), 280-288.
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism?. *Journal of abnormal psychology*, 111(3), 478.
- Barkl, S. J., Lah, S., Harris, A. W., & Williams, L. M. (2014). Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia research*, 159(1), 62–69.
- Baron-Cohen, S. (2012). *La scienza del male. L'empatia e le origini della crudeltà*, Cortina Raffaello ed.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(2), 163-175.
- Baron-Cohen, S., Golan, O., Wheelwright, S., & Hill, J. J. (2004). *Mind reading: The interactive guide to emotions*. London: Jessica Kingsley.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., & Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *The British journal of psychiatry*, 165(5), 640–649.

- Barrowclough, C., Tarrier, N., Humphreys, L., Ward, J., Gregg, L., & Andrews, B. (2003). Self-esteem in schizophrenia: relationships between self-evaluation, family attitudes, and symptomatology. *Journal of abnormal psychology, 112*(1), 92-99.
- Barsalou, L. W. (2008). Grounded cognition. *Annual review of psychology, 59*(1), 617-645.
- Batson, C. D., Fultz, J., & Schoenrade, P. A. (1987). Distress and empathy: Two qualitatively distinct vicarious emotions with different motivational consequences. *Journal of personality, 55*(1), 19-39.
- Baum, K. M., & Walker, E. F. (1995). Childhood behavioral precursors of adult symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia research, 16*(2), 111-120.
- Bechara, A. (2002). The neurology of social cognition. *Brain, 125*(8), 1673-1675.
- Bechi, M., Bosia, M., Spangaro, M., Pignoni, A., Buonocore, M., Scrofani, D., ... & Cavallaro, R. (2018). Visual and audio emotion processing training for outpatients with schizophrenia: an integrated multisensory approach. *Neuropsychological Rehabilitation, 28*(7), 1131-1144.
- Bechi, M., Riccaboni, R., Ali, S., Fresi, F., Buonocore, M., Bosia, M., ... & Cavallaro, R. (2012). Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry research, 198*(3), 371-377.
- Bechi, M., Spangaro, M., Bosia, M., Zanoletti, A., Fresi, F., Buonocore, M., ... & Cavallaro, R. (2013). Theory of Mind intervention for outpatients with schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation, 23*(3), 383-400.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical psychology review, 21*(8), 1143-1192.
- Bitter, I., Czobor, P., Dossenbach, M., & Volavka, J. (2005). Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *European Psychiatry, 20*(5-6), 403-408.
- Blakemore, S. J., Bristow, D., Bird, G., Frith, C., & Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision–touch synaesthesia. *Brain, 128*(7), 1571-1583.
- Blanke, O., & Arzy, S. (2005). The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *The Neuroscientist, 11*(1), 16-24.
- Bo, S., Abu-Akel, A., Kongerslev, M., Haahr, U. H., & Simonsen, E. (2011). Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clinical Psychology Review, 31*(5), 711–726.
- Bonfils, K. A., Lysaker, P. H., Minor, K. S., & Salyers, M. P. (2016). Affective empathy in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 175*(1–3), 109–117.
- Bonta, J., Law, M., & Hanson, K. (1998). The prediction of criminal and violent recidivism among mentally disordered offenders: a meta-analysis. *Psychological bulletin, 123*(2), 123.

- Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W., Pol, H. H., & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, *64*(3), 297-304.
- Bora, E., Gökçen, S., & Veznedaroglu, B. (2008). Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry research*, *160*(1), 23-29.
- Bove, E. A. (2005). Sintomi di base: quali sono quelli veri?. *GIORN ITAL PSICOPAT*, *11*, 473-482.
- Bragado-Jimenez, M. D., & Taylor, P. J. (2012). Empathy, schizophrenia and violence: a systematic review. *Schizophrenia Research*, *141*(1), 83-90.
- Breier, A., Schreiber, J. L., Dyer, J., & Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives of general psychiatry*, *48*(3), 239-246.
- Brenner, H. D., Hodel, B., Roder, V., & Corrigan, P. (1992). Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *18*(1), 21-26.
- Brockington, I. (1991). Factors Involved in Delusion Formation. *British Journal of Psychiatry*, *159*(S14), 42-45.
- Brown, E. C., Tas, C., & Brüne, M. (2012). Potential therapeutic avenues to tackle social cognition problems in schizophrenia. *Expert review of neurotherapeutics*, *12*(1), 71-81.
- Brown, E. C., Tas, C., Can, H., Esen-Danaci, A., & Brüne, M. (2014). A closer look at the relationship between the subdomains of social functioning, social cognition and symptomatology in clinically stable patients with schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, *55*(1), 25-32.
- Bruce, M., & Laporte, D. (2015). Childhood trauma, antisocial personality typologies and recent violent acts among inpatient males with severe mental illness: Exploring an explanatory pathway. *Schizophrenia research*, *162*(1-3), 285-290.
- Brüne, M., Lissek, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Peters, S., Nicolas, V., ... & Tegenthoff, M. (2008). An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1992-2001.
- Bruno, N., Pavani, F., & Zampini, M. (2010). *La percezione multisensoriale*. Il mulino.
- Bruschini, M. (2017). *La cognizione sociale*.
- Buchanan, R. W., Vladar, K., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*(8), 1049-1055.
- Buchsbaum, M. S., Kessler, R., King, A., Johnson, J., & Cappelletti, J. (1984). Simultaneous cerebral glucography with positron emission tomography and topographic electroencephalography. *Progress in brain research*, *62*, 263-269.
- Buck, B. E., Healey, K. M., Gagen, E. C., Roberts, D. L., & Penn, D. L. (2016). Social cognition in schizophrenia: factor structure, clinical and functional correlates. *Journal of Mental Health*, *25*(4), 330-337.

- Buck, B., Browne, J., Gagen, E. C., & Penn, D. L. (2020). Hostile attribution bias in schizophrenia-spectrum disorders: narrative review of the literature and persisting questions. *Journal of mental health*, 1–18.
- Buckley, P. F. (1999). The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(10), 52.
- Buckley, P., Bartell, J., Donenwirth, K., Lee, S., Torigoe, F., & Schulz, S. C. (1995). Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, 23(4), 607-611.
- Butler, R. W., & Braff, D. L. (1991). Delusions: A Review and Integration. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4), 633–647.
- Cabanis, M., Pyka, M., Mehl, S., Müller, B. W., Loos-Jankowiak, S., Winterer, G., ... & Kircher, T. (2013). The precuneus and the insula in self-attributional processes. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 13(2), 330-345.
- Cahn, W., Pol, H. E. H., Lems, E. B., van Haren, N. E., Schnack, H. G., van der Linden, J. A., ... & Kahn, R. S. (2002). Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of general psychiatry*, 59(11), 1002-1010.
- Campbell, R., Heywood, C. A., Cowey, A., Regard, M., & Landis, T. (1990). Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. *Neuropsychologia*, 28(11), 1123-1142.
- Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G., Toga, A. W., Poutanen, V. P., Huttunen, M., ... & Kaprio, J. (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), 3228-3233.
- Capowich, G. E., Mazerolle, P., & Piquero, A. (2001). General strain theory, situational anger, and social networks: An assessment of conditioning influences. *Journal of Criminal Justice*, 29(5), 445-461.
- Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 13(7), 272-276.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 100(9), 5497-5502.
- Cassetta, B., & Goghari, V. (2014). Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 12-19.
- Castelli, L., D'Alpaos, F., Carraro, L., Pavan, F., Galfano, G., & Forti, B. (2017). Stereotype knowledge and endorsement in schizophrenia. *Psychopathology*, 50(5), 342-346.
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American journal of psychiatry*, 160(6), 1041-1052.

- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., ... & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*, *44*(6), 1195-1203.
- Chung, A. K., & Chua, S. E. (2011). Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, *25*(5), 646-666.
- Chung, Y. S., Kang, D. H., Shin, N. Y., Yoo, S. Y., & Kwon, J. S. (2008). Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia research*, *99*(1-3), 111-118.
- Citrome, L., Krakowski, M., Greenberg, W. M., & Volavka, J. (2001). Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *62*(11), 823.
- Citrome, L., Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., McEvoy, J., ... & Lieberman, J. A. (2001). Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, *52*(11), 1510-1514.
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia bulletin*, *36*(1), 143-150.
- Cohen, D., & Strayer, J. (1996). Empathy in conduct-disordered and comparison youth. *Developmental psychology*, *32*(6), 988.
- Coid, J. W., Ullrich, S., Kallis, C., Keers, R., Barker, D., Cowden, F., & Stamps, R. (2013). The relationship between delusions and violence: findings from the East London first episode psychosis study. *JAMA psychiatry*, *70*(5), 465-471.
- Collin, G., Kahn, R. S., De Reus, M. A., Cahn, W., & Van Den Heuvel, M. P. (2014). Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin*, *40*(2), 438-448.
- Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2011). Delusional Belief. *Annual Review of Psychology*, *62*(1), 271-298.
- Colvin, M., Cullen, F., & Ven, T. (2002). Coercion, social support, and crime: An emerging theoretical consensus. *Criminology*, *40*(1), 19-42.
- Comai, S., Tau, M., & Gobbi, G. (2012). The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *Journal of clinical psychopharmacology*, *32*(1), 83-94.
- Combs, D. R., Adams, S. D., Penn, D. L., Roberts, D., Tiegreen, J., & Stem, P. (2007). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophrenia research*, *91*(1-3), 112-116.
- Connors, M. H., & Halligan, P. W. (2020). Delusions and theories of belief. *Consciousness and Cognition*, *81*, 102935.

- Cook, C. C. (2015). Religious psychopathology: The prevalence of religious content of delusions and hallucinations in mental disorder. *International Journal of Social Psychiatry*, *61*(4), 404–425.
- Corbera, S., Ikezawa, S., Bell, M. D., & Wexler, B. E. (2014). Physiological evidence of a deficit to enhance the empathic response in schizophrenia. *European Psychiatry*, *29*(8), 463-472.
- Corbera, S., Wexler, B. E., Ikezawa, S., & Bell, M. D. (2013). Factor structure of social cognition in schizophrenia: is empathy preserved?. *Schizophrenia research and treatment*, *2013*.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*, *17*(1), 5-13.
- Coricelli, G., & Nagel, R. (2009). Neural correlates of depth of strategic reasoning in medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(23), 9163-9168.
- Correll, C. U., Rubio, J. M., Inczedy-Farkas, G., Birnbaum, M. L., Kane, J. M., & Leucht, S. (2017). Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 675.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin*, *32*(suppl_1), S44-S63.
- Cox, C. L., Uddin, L. Q., Di Martino, A., Castellanos, F. X., Milham, M. P., & Kelly, C. (2012). The balance between feeling and knowing: affective and cognitive empathy are reflected in the brain's intrinsic functional dynamics. *Social cognitive and affective neuroscience*, *7*(6), 727-737.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nature reviews neuroscience*, *10*(1), 59-70.
- Crow, T. J., Ball, J., Bloom, S. R., Brown, R., Bruton, C. J., Colter, N., ... & Roberts, G. W. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry: a postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of general psychiatry*, *46*(12), 1145-1150.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Caro, F. (1999). Premorbid personality in psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, *25*(4), 801-811.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, *9*(1), 28-30.
- Darmedru, C., Demily, C., & Franck, N. (2017). Cognitive remediation and social cognitive training for violence in schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Research*, *251*, 266-274.
- Davies, M., & Coltheart, M. (2000). Pathologies of belief. *Mind and Language*, *15*(1)

- Davis, M.H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- Davis, M.H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44(1), 113-126.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 3(2), 71-100.
- Decety, J., & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The neuroscientist*, 13(6), 580-593.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 74(3), 129-140.
- Derntl, B., Finkelmeyer, A., Toygar, T. K., Hülsmann, A., Schneider, F., Falkenberg, D. I., & Habel, U. (2009). Generalized deficit in all core components of empathy in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 108(1-3), 197-206.
- Derntl, B., Finkelmeyer, A., Voss, B., Eickhoff, S. B., Kellermann, T., Schneider, F., & Habel, U. (2012). Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 136(1-3), 70-81.
- Deserno, L., Sterzer, P., Wüstenberg, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2012). Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 32(1), 12-20.
- Di, X., Chan, R. C., & Gong, Q. Y. (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.
- Dieguez, S. (2018). Cotard syndrome. *Neurologic-Psychiatric Syndromes in Focus-Part II*, 42, 23-34.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014). Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, ed. *Connecticut: Appleton and Lange*, 4, 141-142.
- Dodge, K. A., Laird, R., Lochman, J. E., & Zelli, A. (2002). Multidimensional latent-construct analysis of children's social information processing patterns: correlations with aggressive behavior problems. *Psychological assessment*, 14(1), 60.
- Dolan, M. C., & Fullam, R. S. (2009). Psychopathy and functional magnetic resonance imaging blood oxygenation level-dependent responses to emotional faces in violent patients with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 66(6), 570-577.
- Dolan, M., & Davies, G. (2006). Psychopathy and institutional outcome in patients with schizophrenia in forensic settings in the UK. *Schizophrenia research*, 81(2-3), 277-281.

- Donat, D. C., Geczy Jr, B., Helmrich, J., & LeMay, M. (1992). Empirically derived personality subtypes of public psychiatric patients: Effect on self-reported symptoms, coping inclinations, and evaluation of expressed emotion in caregivers. *Journal of Personality Assessment*, 58(1), 36-50.
- Douglas, K. S., Guy, L. S., & Hart, S. D. (2009). Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychological bulletin*, 135(5), 679.
- Downhill Jr, J. E., Buchsbaum, M. S., Wei, T., Spiegel-Cohen, J., Hazlett, E. A., Haznedar, M. M., ... & Siever, L. J. (2000). Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia research*, 42(3), 193-208.
- Drusch, K., Stroth, S., Kamp, D., Frommann, N., & Wölwer, W. (2014). Effects of Training of Affect Recognition on the recognition and visual exploration of emotional faces in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 159(2-3), 485-490.
- Duxbury, J., Pulsford, D., Hadi, M., & Sykes, S. (2013). Staff and relatives' perspectives on the aggressive behaviour of older people with dementia in residential care: a qualitative study. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 20(9), 792-800.
- Ebisch, S. J., & Gallese, V. (2015). A neuroscientific perspective on the nature of altered self-other relationships in schizophrenia. *Journal of Consciousness Studies*, 22(1-2), 220-240.
- Ebisch, S. J., Mantini, D., Northoff, G., Salone, A., De Berardis, D., Ferri, F., ... & Gallese, V. (2014). Altered brain long-range functional interactions underlying the link between aberrant self-experience and self-other relationship in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(5), 1072-1082.
- Ebisch, S. J., Perrucci, M. G., Ferretti, A., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Gallese, V. (2008). The sense of touch: embodied simulation in a visuotactile mirroring mechanism for observed animate or inanimate touch. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(9), 1611-1623.
- Ebisch, S. J., Salone, A., Ferri, F., De Berardis, D., Romani, G. L., Ferro, F. M., & Gallese, V. (2013). Out of touch with reality? Social perception in first-episode schizophrenia. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(4), 394-403.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical psychology review*, 22(6), 789-832.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 48(2-3), 235-253.
- Eisenberg, N. (2000). Emotion, regulation, and moral development. *Annual review of psychology*, 51(1), 665-697.
- Eisenberg, N., & Fabes, R. A. (1990). Empathy: Conceptualization, measurement, and relation to prosocial behavior. *Motivation and emotion*, 14(2), 131-149.
- Elbogen, E. B., & Johnson, S. C. (2009). The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general Psychiatry*, 66(2), 152-161.

- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *108*(1-3), 3-10.
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R., & Grann, M. (2009a). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, *6*(8), e1000120.
- Fazel, S., Långström, N., Hjern, A., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2009b). Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *Jama*, *301*(19), 2016-2023.
- Fazel, S., Wolf, A., Palm, C., & Lichtenstein, P. (2014). Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *The lancet psychiatry*, *1*(1), 44-54.
- Fazel, S., Zetterqvist, J., Larsson, H., Långström, N., & Lichtenstein, P. (2014). Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *The Lancet*, *384*(9949), 1206-1214.
- Ferri, F., Costantini, M., Salone, A., Ebisch, S., De Berardis, D., Mazzola, V., ... & Gallese, V. (2014). Binding action and emotion in first-episode schizophrenia. *Psychopathology*, *47*(6), 394-407.
- Ferri, F., Frassinetti, F., Ardizzi, M., Costantini, M., & Gallese, V. (2012). A sensorimotor network for the bodily self. *Journal of cognitive neuroscience*, *24*(7), 1584-1595.
- Feshbach, N. D., & Feshbach, S. (2009). Empathy and education. *The social neuroscience of empathy*, *85*(98).
- Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573-588.
- Fischer, M., Coogan, A. N., Faltraco, F., & Thome, J. (2020). COVID-19 paranoia in a patient suffering from schizophrenic psychosis—a case report. *Psychiatry research*, *288*, 113001.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *Journal of neurophysiology*, *76*(1), 141-157.
- Foley, S. R., Browne, S., Clarke, M., Kinsella, A., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2007). Is violence at presentation by patients with first-episode psychosis associated with duration of untreated psychosis?. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *42*(8), 606-610.
- Foti, D. J., Kotov, R., Guey, L. T., & Bromet, E. J. (2010). Cannabis Use and the Course of Schizophrenia: 10-Year Follow-Up After First Hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, *167*(8), 987-993.
- Fresán, A., Apiquian, R., de la Fuente-Sandoval, C., Löyzaga, C., García-Anaya, M., Meyenberg, N., & Nicolini, H. (2005). Violent behavior in schizophrenic patients: relationship with clinical symptoms. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, *31*(6), 511-520.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human brain mapping*, *2*(1-2), 56-78.

- Frith, C. D. (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychological medicine*, 34(3), 385-389.
- Frith, C. D., Miele, L., & Bressi, S. (1995). *Neuropsicologia cognitiva della schizofrenia*. Cortina Raffaello.
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1431), 459-473.
- Frommann, N., Brandt, M., Schwarze, C., Schmidbauer, W., & Wölwer, W. (2009). Affect recognition impairments and violence in schizophrenia: a first application of the training of affect recognition (TAR) to offenders suffering from schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(1).
- Frommann, N., Streit, M., & Wölwer, W. (2003). Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. *Psychiatry research*, 117(3), 281-284.
- Fuchs, T., Breyer, T., & Mundt, C. (A. c. Di). (2014). Karl Jaspers' Philosophy and Psychopathology. *Springer New York*.
- Fujiwara, H., Shimizu, M., Hirao, K., Miyata, J., Namiki, C., Sawamoto, N., ... & Murai, T. (2008). Female specific anterior cingulate abnormality and its association with empathic disability in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(7), 1728-1734.
- Fujiwara, H., Yassin, W., & Murai, T. (2015). Neuroimaging studies of social cognition in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(5), 259-267.
- Fullam, R. S., & Dolan, M. C. (2008). Executive function and in-patient violence in forensic patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 193(3), 247-253.
- Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U., & Frith, C. D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38(1), 11-21.
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36(4), 171-180.
- Gallese, V. (2005). Embodied simulation: From neurons to phenomenal experience. *Phenomenology and the cognitive sciences*, 4(1), 23-48.
- Gallese, V. (2007). Dai neuroni specchio alla consonanza intenzionale: meccanismi neurofisiologici dell'intersoggettività. *Rivista di psicoanalisi*, 53(1), 197-208.
- Gallese, V. (2014). Tra neuroni ed esperienza. Le neuroscienze e la genesi di soggettività e intersoggettività. In *Neuroscienze e teoria psicoanalitica* (pp. 147-162). Springer, Milano.
- Gallese, V., & Ebisch, S. (2013). Embodied simulation and touch: The sense of touch in social cognition. *Phenomenology and Mind*, (4), 196-210.
- Gallese, V., & Ferri, F. (2013). Jaspers, the body, and schizophrenia: the bodily self. *Psychopathology*, 46(5), 330-336.

- Gallese, V., & Ferri, F. (2014). Psychopathology of the bodily self and the brain: the case of schizophrenia. *Psychopathology*, 47(6), 357-364.
- Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, M. G., Horan, W. P., & Green, M. F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia research*, 93(1-3), 253-260.
- Garrett, M., & Lerman, M. (2007). CBT for psychosis for long-term inpatients with a forensic history. *Psychiatric Services*, 58(5), 712-713.
- Gipps, R. G., & Fulford, K. W. M. (2004). Understanding the clinical concept of delusion: from an estranged to an engaged epistemology. *International Review of Psychiatry*, 16(3), 225-235.
- Giusti, E., Locatelli, M. (2007). Misurazione e valutazione dell'empatia. *Empatia integrata. Analisi umanistica del comportamento motivazionale nella clinica e nella formazione*, Sovera Edizioni Roma, 265-272.
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 65-73.
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 251, 90-107.
- Goghari, V. M., Lang, D. J., Flynn, S. W., MacKay, A. L., & Honer, W. G. (2005). Smaller corpus callosum subregions containing motor fibers in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 73(1), 59-68.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179.
- Goldman-Rakic, P. S., & Selemon, L. D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 23(3), 437-458.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *The American journal of psychiatry*.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., ... & Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1211-1220.
- Green, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 333-342.
- Gross, G. (1987). *Bonn scale for the assessment of basic symptoms: BSABS; Manual, Kommentar, Dokumentationsbogen*. Springer.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Cowell, P. E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R. I., ... & Gur, R. C. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 57(8), 769-775.

- Habel, U., Chechko, N., Pauly, K., Koch, K., Backes, V., Seiferth, N., ... & Kellermann, T. (2010). Neural correlates of emotion recognition in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *122*(1-3), 113-123.
- Haddock, G., Barrowclough, C., Shaw, J. J., Dunn, G., Novaco, R. W., & Tarrier, N. (2009). Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *194*(2), 152-157.
- Haddock, G., Eisner, E., Davies, G., Coupe, N., & Barrowclough, C. (2013). Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophrenia research*, *151*(1-3), 215-220.
- Häfner, H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *250*(6), 292-303.
- Hajima, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia bulletin*, *39*(5), 1129-1138.
- Haker, H., & Rössler, W. (2009). Empathy in schizophrenia: impaired resonance. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *259*(6), 352-361.
- Haker, H., Schimansky, J., Jann, S., & Rössler, W. (2012). Self-reported empathic abilities in schizophrenia: a longitudinal perspective. *Psychiatry Research*, *200*(2-3), 1028-1031.
- Hansell, J., & Damour, L. (2007). *Psicologia clinica*. Bologna. Zanichelli
- Harris, G. T., Rice, M. E., & Cormier, C. A. (1991). Length of detention in matched groups of insanity acquittees and convicted offenders. *International Journal of Law and Psychiatry*.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*, *4*(6), 223-233.
- Heckers, S., Goff, D., Schacter, D. L., Savage, C. R., Fischman, A. J., Alpert, N. M., & Rauch, S. L. (1999). Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondéficit schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*(12), 1117-1123.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426.
- Henry, J. D., Rendell, P. G., Green, M. J., McDonald, S., & O'Donnell, M. (2008). Emotion regulation in schizophrenia: affective, social, and clinical correlates of suppression and reappraisal. *Journal of abnormal psychology*, *117*(2), 473.
- Henry, J.D., von Hippel, C., & Shapiro, L. (2010). Stereotype Threat Contributes to Social Difficulties in People with Schizophrenia. *British Journal of Clinical Psychology*, *49*, 31-41.
- Hiday, V. A. (1997). Understanding the connection between mental illness and violence. *International Journal of Law and Psychiatry*, *20*, 399-417.
- Hodgins, S. (1992). Mental disorder, intellectual deficiency, and crime: evidence from a birth cohort. *Archives of general psychiatry*, *49*(6), 476-483.

- Hodgins, S. (2008). Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1503), 2505-2518.
- Hodgins, S. (2022). Could Expanding and Investing in First-Episode Psychosis Services Prevent Aggressive Behaviour and Violent Crime? *Frontiers in Psychiatry*, 13, 821760.
- Hodgins, S., Cree, A., Alderton, J., & Mak, T. (2008). From conduct disorder to severe mental illness: associations with aggressive behaviour, crime and victimization. *Psychological medicine*, 38(7), 975-987.
- Hodgins, S., Hiscoke, U. L., & Freese, R. (2003). The antecedents of aggressive behavior among men with schizophrenia: a prospective investigation of patients in community treatment. *Behavioral Sciences & the Law*, 21(4), 523-546.
- Hodgins, S., Mednick, S. A., Brennan, P. A., Schulsinger, F., & Engberg, M. (1996). Mental disorder and crime: evidence from a Danish birth cohort. *Archives of general psychiatry*, 53(6), 489-496.
- Hodgins, S., Piatosa, M. J., & Schiffer, B. (2013). Violence among people with schizophrenia: phenotypes and neurobiology. *Neuroscience of aggression*, 329-368.
- Hodgins, S., Tiihonen, J., & Ross, D. (2005). The consequences of conduct disorder for males who develop schizophrenia: associations with criminality, aggressive behavior, substance use, and psychiatric services. *Schizophrenia Research*, 78(2-3), 323-335.
- Hoekert, M., Kahn, R. S., Pijnenborg, M., & Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 96(1-3), 135-145.
- Hoffmann, J. P., & Cerbone, F. G. (1999). Stressful life events and delinquency escalation in early adolescence. *Criminology*, 37(2), 343-374.
- Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999). Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 25(4), 677-692.
- Holcomb, H. H., Cascella, N. G., Thaker, G. K., Medoff, D. R., Dannals, R. F., & Tamminga, C. A. (1996). Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *The American journal of psychiatry*.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
- Hooker, C. I., Bruce, L., Lincoln, S. H., Fisher, M., & Vinogradov, S. (2011). Theory of mind skills are related to gray matter volume in the ventromedial prefrontal cortex in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 70(12), 1169-1178.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology*, 24(4_suppl), 81-90.

- Horan, W. P., Hajcak, G., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2013). Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychological medicine*, *43*(11), 2377-2391.
- Horan, W. P., Iacoboni, M., Cross, K. A., Korb, A., Lee, J., Nori, P., ... & Green, M. F. (2014a). Self-reported empathy and neural activity during action imitation and observation in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *5*, 100-108.
- Horan, W. P., Pineda, J. A., Wynn, J. K., Iacoboni, M., & Green, M. F. (2014b). Some markers of mirroring appear intact in schizophrenia: evidence from mu suppression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(3), 1049-1060.
- Horan, W. P., Reise, S. P., Kern, R. S., Lee, J., Penn, D. L., & Green, M. F. (2015). Structure and correlates of self-reported empathy in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *66*, 60-66.
- Horton, L. E., Bridgwater, M. A., & Haas, G. L. (2017). Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *22*(3), 175-185.
- Hsu, M. C., & Ouyang, W. C. (2021). Effects of integrated violence intervention on alexithymia, cognitive, and neurocognitive features of violence in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Brain sciences*, *11*(7), 837.
- Hsu, M. C., & Ouyang, W. C. (2022). Effects of integrated moral reasoning development intervention for management of violence in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Journal of clinical medicine*, *11*(5), 1169.
- Hu, R. J. (2003). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, *25* (2), 4-8.
- Hu, W. L. J. J., Su, L., Qiao, J., Zhu, J., & Zhou, Y. (2020). COVID-19 outbreak increased risk of schizophrenia in aged adults. *PsyChinaXiv*, *1*, 2-4.
- Huang, J., Xu, T., & Chan, R. C. (2011). Do patients with schizophrenia have a general or specific deficit in the perception of social threat? A meta-analytic study. *Psychiatry Research*, *185*(1-2), 1-8.
- Huber, C. G., Hochstrasser, L., Meister, K., Schimmelmann, B. G., & Lambert, M. (2016). Evidence for an agitated-aggressive syndrome in early-onset psychosis correlated with antisocial personality disorder, forensic history, and substance use disorder. *Schizophrenia Research*, *175*(1-3), 198-203.
- Huber, G., & Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti progressi in medicina*, *80*(12), 646-652.
- Huber, G., Gross, G., & Schüttler, R. (1975). A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *52*(1), 49-57.
- Hutchison, W. D., Davis, K. D., Lozano, A. M., Tasker, R. R., & Dostrovsky, J. O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature neuroscience*, *2*(5), 403-405.

- Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early intervention in psychiatry*, *11*(6), 453-460.
- Ingram, R. E., & Luxton, D. D. (2005). Vulnerability-stress models. *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*, *46*(2).
- Iozzino, L., Ferrari, C., Large, M., Nielssen, O., & De Girolamo, G. (2015). Prevalence and risk factors of violence by psychiatric acute inpatients: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *10*(6), e0128536.
- Ishida, H., Nakajima, K., Inase, M., & Murata, A. (2010). Shared mapping of own and others' bodies in visuotactile bimodal area of monkey parietal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(1), 83-96.
- Iyassu, R., Jolley, S., Bebbington, P., Dunn, G., Emsley, R., Freeman, D., Fowler, D., Hardy, A., Waller, H., Kuipers, E., & Garety, P. (2014). Psychological characteristics of religious delusions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *49*(7), 1051–1061.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *250*(6), 274-285.
- Jaspers, K. (1913). *Psicopatologia generale, a cura di R. PRIORI, Il Pensiero Scientifico, Milano.*
- Javed, A., & Charles, A. (2018). The importance of social cognition in improving functional outcomes in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 157.
- Jenkins, A. C., Macrae, C. N., & Mitchell, J. P. (2008). Repetition suppression of ventromedial prefrontal activity during judgments of self and others. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(11), 4507-4512.
- Johnson-Ulrich, L. (2017). The Social Intelligence Hypothesis. *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*, 1-7.
- Jones, M. T., & Harvey, P. D. (2020). Neurocognition and social cognition training as treatments for violence and aggression in people with severe mental illness. *CNS spectrums*, *25*(2), 145-153.
- Kanaan, R. A., Kim, J. S., Kaufmann, W. E., Pearlson, G. D., Barker, G. J., & McGuire, P. K. (2005). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biological psychiatry*, *58*(12), 921-929.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J., Perri, V., & Spidalieri, G. (Eds.). (2015). *Principi di neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.
- Kaplan, H. B., & Bloom, S. W. (1960). The use of sociological and social-psychological concepts in physiological research: a review of selected experimental studies. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *131*, 128-134.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, *160*(1), 13-23.

- Karlsgodt, K. H., Niendam, T. A., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2009). White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biological psychiatry*, *66*(6), 562-569.
- Karlsgodt, K. H., Sun, D., & Cannon, T. D. (2010). Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(4), 226–231.
- Karlsgodt, K. H., van Erp, T. G., Poldrack, R. A., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2008). Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biological psychiatry*, *63*(5), 512-518.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia research*, *68*(2-3), 283-297.
- Kempton, M. J., Stahl, D., Williams, S. C., & DeLisi, L. E. (2010). Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia research*, *120*(1-3), 54-62.
- Kentros, M., Smith, T. E., Hull, J., McKee, M., Terkelsen, K., & Capalbo, C. (1997). Stability of personality traits in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot project. *The Journal of nervous and mental disease*, *185*(9), 549-555.
- Kerns, J. G., & Berenbaum, H. (2002). Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *111*(2), 211.
- Kerns, J. G., & Berenbaum, H. (2003). The relationship between formal thought disorder and executive functioning component processes. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(3), 339.
- Keshavan, M. S., Rosenberg, D., Sweeney, J. A., & Pettegrew, J. W. (1998). Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *American Journal of Psychiatry*, *155*(6), 774-778.
- Kety, S. S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophrenia bulletin*, *14*(2), 217-222.
- Keysers, C., Kaas, J. H., & Gazzola, V. (2010). Somatosensation in social perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(6), 417-428.
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J. L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, *42*(2), 335-346.
- Kinderman, P., & Bentall, R. P. (1996). A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. *Personality and Individual differences*, *20*(2), 261-264.

- Kirchebner, J., Sonnweber, M., Nater, U. M., Günther, M., & Lau, S. (2022). Stress, Schizophrenia, and Violence: A Machine Learning Approach. *Journal of Interpersonal Violence*, 37(1–2), 602–622.
- Klosterkötter, J. (1992). Cosa hanno a che fare i sintomi-base con i sintomi schizofrenici. *Verso la schizofrenia. La teoria dei sintomi-base*. Napoli, Idelson-Liviana.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, 58(2), 158-164.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., & Ruhrmann, S. (2008). Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258(2), 74-84.
- Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., Cushman, F., Hauser, M., & Damasio, A. (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 446(7138), 908-911.
- Koevoets, M. G. J. C., Prikken, M., Hagenaar, D. A., Kahn, R. S., & van Haren, N. E. M. (2022). The Association Between Emotion Recognition, Affective Empathy, and Structural Connectivity in Schizophrenia Patients. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 910985.
- Kolla N, Hodgins S. Treatment of people with schizophrenia who behave violently towards others. In: Craig LA, Dixon L, Gannon TA, editors. *What works in offender rehabilitation: An evidence-based approach to assessment and treatment*. Oxford (UK): John Wiley; 2013. p. 319–339.
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2009). Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(2), 85-96.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone.
- Krakowski, M. I., & Czobor, P. (2018). Distinctive profiles of traits predisposing to violence in schizophrenia and in the general population. *Schizophrenia Research*, 202, 267-273.
- Krakowski, M. I., Czobor, P., & Nolan, K. A. (2008). Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(5), 485-493.
- Krakowski, M. I., Czobor, P., Citrome, L., Bark, N., & Cooper, T. B. (2006). Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(6), 622-629.
- Krakowski, M., Tural, U., & Czobor, P. (2021). The importance of conduct disorder in the treatment of violence in schizophrenia: efficacy of clozapine compared with olanzapine and haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 178(3), 266-274.
- Kring, A. M. (1999). Emotion in schizophrenia: Old mystery, new understanding. *Current Directions in Psychological Science*, 8(5), 160-163.

- Kring, A. M., & Caponigro, J. M. (2010). Emotion in schizophrenia: where feeling meets thinking. *Current directions in psychological science*, 19(4), 255-259.
- Kring, A. M., & Moran, E. K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 819-834.
- Kristof, Z., Kresznerits, S., Olah, M., Gyollai, A., Lukacs-Miszler, K., Halmai, T., Fountoulakis, K. N., Tenyi, T., Dome, P., & Gonda, X. (2018). Mentalization and empathy as predictors of violence in schizophrenic patients: Comparison with nonviolent schizophrenic patients, violent controls and nonviolent controls. *Psychiatry Research*, 268, 198–205.
- Kudumija Slijepčević, M., Jukić, V., Novalić, D., Žarković-Palijan, T., Milošević, M., & Rosenzweig, I. (2014). Alcohol abuse as the strongest risk factor for violent offending in patients with paranoid schizophrenia. *Croatian medical journal*, 55(2), 156-162.
- Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Milders, M., Reid, I., & Steele, J.D. (2008). Frontal operculum temporal difference signals and social motor response learning. *Human Brain Mapping*, 30, 1421-1430.
- Kumari, V. (2015). Psychotic disorders in DSM-5: A paradigm shift?. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(3), 291-292.
- Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., González-Cases, J., & Vieta, E. (2015). Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 472-482.
- Lamm, C., Nusbaum, H. C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). What are you feeling? Using functional magnetic resonance imaging to assess the modulation of sensory and affective responses during empathy for pain. *PloS one*, 2(12), e1292.
- Langdon, R., & Coltheart, M. (2000). The cognitive neuropsychology of delusions. *Mind & Language*, 15(1), 184-218.
- Langdon, R., Coltheart, M., & Ward, P. (2006). Empathetic perspective-taking is impaired in schizophrenia: evidence from a study of emotion attribution and theory of mind. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(2), 133-155.
- Large, M. M., & Nielssen, O. (2011). Violence in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 125(2-3), 209-220.
- Large, M. M., Ryan, C. J., Singh, S. P., Paton, M. B., & Nielssen, O. B. (2011). The predictive value of risk categorization in schizophrenia. *Harvard review of psychiatry*, 19(1), 25-33.
- Large, M., & Nielssen, O. (2008). Evidence for a relationship between the duration of untreated psychosis and the proportion of psychotic homicides prior to treatment. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 43(1), 37-44.
- Large, M., Babidge, N., Andrews, D., Storey, P., & Nielssen, O. (2009). Major self-mutilation in the first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 1012-1021.
- Larøi, F., & Van der Linden, M. (2005). Metacognitions in proneness towards hallucinations and delusions. *Behaviour research and Therapy*, 43(11), 1425-1441.

- Lee, J., Zaki, J., Harvey, P. O., Ochsner, K., & Green, M. (2011). Schizophrenia patients are impaired in empathic accuracy. *Psychological medicine, 41*(11), 2297-2304.
- Lee, K.H., & Siegle, G.J. (2009). Common and distinct brain networks underlying explicit emotional evaluation: A meta-analytic study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
- Lee, S. J., Kim, C. W., Gu, B. M., Park, J. Y., Choi, C. H., Shin, N. Y., ... & Kwon, J. S. (2010). Multi-level comparison of empathy in schizophrenia: an fMRI study of a cartoon task. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 181*(2), 121-129.
- Leff, J. P., Fischer, M., & Bertelsen, A. (1976). A cross-national epidemiological study of mania. *The British Journal of Psychiatry, 129*(5), 428-437.
- Li, H., Chan, R. C., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophrenia bulletin, 36*(5), 1029-1039.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu. Rev. Psychol., 58*, 259-289.
- Liepert, R., Schneider, J. C., Aichert, D. S., Wöstmann, N., Dehning, S., Möller, H. J., ... & Ettinger, U. (2012). Action blind: disturbed self-other integration in schizophrenia. *Neuropsychologia, 50*(14), 3775-3780.
- Lim, K. O., Adalsteinsson, E., Spielman, D., Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (1998). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 55*(4), 346-352.
- Lindenmayer, J. P., McGurk, S. R., Khan, A., Kaushik, S., Thanju, A., Hoffman, L., ... & Herrmann, E. (2013). Improving social cognition in schizophrenia: a pilot intervention combining computerized social cognition training with cognitive remediation. *Schizophrenia bulletin, 39*(3), 507-517.
- Link, B. G., Phelan, J. C., Bresnahan, M., Stueve, A., & Pescosolido, B. A. (1999). Public conceptions of mental illness: labels, causes, dangerousness, and social distance. *American journal of public health, 89*(9), 1328-1333.
- Link, N. W., Cullen, F. T., Agnew, R., & Link, B. G. (2016). Can general strain theory help us understand violent behaviors among people with mental illnesses? *Justice Quarterly, 33*(4), 729-754.
- Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., Wheelwright, S. J., Sadek, S. A., Suckling, J., ... & Baron-Cohen, S. (2010). Shared neural circuits for mentalizing about the self and others. *Journal of cognitive neuroscience, 22*(7), 1623-1635.
- Łoś, K., Kulikowska, J., & Waszkiewicz, N. (2022). The Impact of the COVID-19 Virus Pandemic on the Incidence of First Psychotic Spectrum Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 19*(7), 3781.
- Lösel, F., & Farrington, D. P. (2012). Direct protective and buffering protective factors in the development of youth violence. *American journal of preventive medicine, 43*(2), S8-S23.

- Lysaker, P. H., Bell, M. D., Kaplan, E., Conway Greig, T., & Bryson, G. J. (1999). Personality and psychopathology in schizophrenia: the association between personality traits and symptoms. *Psychiatry*, *62*(1), 36-48.
- Lysaker, P. H., Buck, K. D., & Ringer, J. (2007). The recovery of metacognitive capacity in schizophrenia across 32 months of individual psychotherapy: A case study. *Psychotherapy Research*, *17*(6), 713-720.
- Lysaker, P. H., Hasson-Ohayon, I., Kravetz, S., Kent, J. S., & Roe, D. (2013). Self perception of empathy in schizophrenia: emotion recognition, insight, and symptoms predict degree of self and interviewer agreement. *Psychiatry Research*, *206*(2-3), 146-150.
- Lysaker, P. H., Wilt, M. A., Plascak-Hallberg, C. D., Brenner, C. A., & Clements, C. A. (2003). Personality dimensions in schizophrenia: associations with symptoms and coping. *The Journal of nervous and mental disease*, *191*(2), 80-86.
- MacDonald III, A. W., & Carter, C. S. (2003). Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *112*(4), 689.
- MacDonald III, A. W., Thermenos, H. W., Barch, D. M., & Seidman, L. J. (2009). Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophrenia bulletin*, *35*(6), 1142-1162.
- Majorek, K., Wolfkühler, W., Küper, C., Saimeh, N., Juckel, G., & Brüne, M. (2009). "Theory of mind" and executive functioning in forensic patients with schizophrenia. *Journal of forensic sciences*, *54*(2), 469-473.
- Malcolm, C. P., Picchioni, M. M., DiForti, M., Sugranyes, G., Cooke, E., Joseph, C., ... & Hodgins, S. (2011). Pre-morbid conduct disorder symptoms are associated with cannabis use among individuals with a first episode of psychosis. *Schizophrenia research*, *126*(1-3), 81-86.
- Marsh, P. J., Polito, V., Singh, S., Coltheart, M., Langdon, R., & Harris, A. W. (2016). A quasi-randomized feasibility pilot study of specific treatments to improve emotion recognition and mental-state reasoning impairments in schizophrenia. *BMC psychiatry*, *16*(1), 1-15.
- Marsh, P., Langdon, R., McGuire, J., Harris, A., Polito, V., & Coltheart, M. (2013). An open clinical trial assessing a novel training program for social cognitive impairment in schizophrenia. *Australasian Psychiatry*, *21*(2), 122-126.
- Matthew, I., Gardin, T. M., Tandon, N., Eack, S., Francis, A. N., & Clementz, B. A. (2014). Medial Temporal structures and Hippocampal subfields in Psychotic disorders: Findings from the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. *JAMA Psychiatry*, *71*(7), 769-777.
- Maurer, K., Hoerrmann, F., Trendler, G., et al. (2006). Identification of psychosis risk by the Early Recognition Inventory (ERiraos). Description of the schedules and preliminary results on reliability and validity of the checklist. *Nervenheilkunde*, *25*, 11-6.
- Mazerolle, P., & Maahs, J. (2000). General strain and delinquency: An alternative examination of conditioning influences. *Justice Quarterly*, *17*(4), 753-778.

- Mazza, M., Lucci, G., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Casacchia, M., & Roncone, R. (2010). Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations?. *Neuropsychological rehabilitation, 20*(5), 675-703.
- Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Tripaldi, S., ... & Roncone, R. (2012). New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Rivista di psichiatria, 47*(4), 327-336.
- McCann, T. V., Baird, J., & Muir-Cochrane, E. (2014). Attitudes of clinical staff toward the causes and management of aggression in acute old age psychiatry inpatient units. *BMC psychiatry, 14*(1), 1-9.
- McCormick, L. M., Brumm, M. C., Beadle, J. N., Paradiso, S., Yamada, T., & Andreasen, N. (2012). Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 201*(3), 233-239.
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry, 77*(2), 201.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., ... & Strakowski, S. D. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American journal of Psychiatry, 164*(7), 1050-1060.
- McGlashan, T. H., & Hoffman, R. E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of general psychiatry, 57*(7), 637-648.
- McGuire, P. K., & Matsumoto, K. (2004). Functional neuroimaging in mental disorders. *World Psychiatry, 3*(1), 6.
- McNeil, T. F., Cantor-Graae, E., & Weinberger, D. R. (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 157*(2), 203-212.
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes?. *Current opinion in psychiatry, 26*(2), 151-157.
- Medoff, D. R., Holcomb, H. H., Lahti, A. C., & Tamminga, C. A. (2001). Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. *Hippocampus, 11*(5), 543-550.
- Meehan, J., Flynn, S., Hunt, I. M., Robinson, J., Bickley, H., Parsons, R., ... & Shaw, J. (2006). Perpetrators of homicide with schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatric services, 57*(11), 1648-1651.
- Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S., Fisher, H. L., Harrington, H., ... & Moffitt, T. E. (2014). Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *American Journal of Psychiatry, 171*(1), 91-101.
- Meneghelli, A., Alpi, A., Cascio, M. T., Häfner, H., Maurer, K., Preti, A., ... & Cocchi, A. (2013). Versione Italiana dell'Early Recognition Inventory for the retrospective

assessment of the Onset of schizophrenia Checklist: affidabilità, validità e istruzioni per l'uso. *Journal of Psychopathology*, 19, 1-2.

- Michaels, T. M., Horan, W. P., Ginger, E. J., Martinovich, Z., Pinkham, A. E., & Smith, M. J. (2014). Cognitive empathy contributes to poor social functioning in schizophrenia: evidence from a new self-report measure of cognitive and affective empathy. *Psychiatry research*, 220(3), 803-810.
- Milton, J., Amin, S., Singh, S. P., Harrison, G., Jones, P., Croudace, T., ... & Brewin, J. (2001). Aggressive incidents in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 178(5), 433-440.
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50(4), 655-663.
- Mitchell, R. L., & Young, A. H. (2016). Theory of mind in bipolar disorder, with comparison to the impairments observed in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 6, 188.
- Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 217-232.
- Montag, C., Heinz, A., Kunz, D., & Gallinat, J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 92(1-3), 85-89.
- Moon, B., Blurton, D., & McCluskey, J. D. (2008). General strain theory and delinquency: Focusing on the influences of key strain characteristics on delinquency. *Crime & delinquency*, 54(4), 582-613.
- Moran, J. M., Macrae, C. N., Heatherton, T. F., Wyland, C. L., & Kelley, W. M. (2006). Neuroanatomical evidence for distinct cognitive and affective components of self. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(9), 1586-1594.
- Moran, P., & Hodgins, S. (2004). The correlates of comorbid antisocial personality disorder in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 30(4), 791-802.
- Morgan, C., Gayer-Anderson, C., Beards, S., Hubbard, K., Mondelli, V., Di Forti, M., ... & Fisher, H. L. (2020). Threat, hostility and violence in childhood and later psychotic disorder: population-based case-control study. *The British Journal of Psychiatry*, 217(4), 575-582.
- Morrison, A. P., French, P., Walford, L., Lewis, S. W., Kilcommons, A., Green, J., ... & Bentall, R. P. (2004). Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 185(4), 291-297.
- Mucci, A., Dima, D., Soricelli, A., Volpe, U., Bucci, P., Frangou, S., ... & Maj, M. (2015). Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychological medicine*, 45(8), 1765-1778
- Müller, D. R., & Roder, V. (2010). Integrated psychological therapy and integrated neurocognitive therapy. In *Neurocognition and social cognition in schizophrenia patients* (Vol. 177, pp. 118-144). Karger Publishers.

- Murphy, D. (1998). Theory of mind in a sample of men with schizophrenia detained in a special hospital: its relationship to symptom profiles and neuropsychological tests. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 8(S1), 13-26.
- Myin-Germeys, I., & van Os, J. (2007). Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical psychology review*, 27(4), 409-424.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P. A., & DeVries, M. W. (2000). Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4), 847-854.
- Myin-Germeys, I., Peeters, F. P. M. L., Havermans, R., Nicolson, N. A., DeVries, M. W., Delespaul, P. A. E. G., & Van Os, J. (2003). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(2), 124-131.
- Nazeer, S., & Reddy, A. (2022). Initial Presentation of OCD and Psychosis in an Adolescent during the COVID-19 Pandemic. *Case Reports in Psychiatry*, 2022.
- Nelson, B., & Raballo, A. (2015). Basic self-disturbance in the schizophrenia spectrum: taking stock and moving forward. *Psychopathology*, 48(5), 301-309.
- Nelson, B., Whitford, T. J., Lavoie, S., & Sass, L. A. (2014a). What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 1 (Source monitoring deficits). *Schizophrenia research*, 152(1), 12-19.
- Nelson, B., Whitford, T. J., Lavoie, S., & Sass, L. A. (2014b). What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: integrating phenomenology and neurocognition: part 2 (aberrant salience). *Schizophrenia research*, 152(1), 20-27.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of general psychiatry*, 55(5), 433-440.
- Nestor, P. G. (2002). Mental disorder and violence: personality dimensions and clinical features. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 1973-1978.
- Newton-Howes, G., Tyrer, P., North, B., & Yang, M. (2008). The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. *Psychological Medicine*, 38(8), 1075-1082.
- Ng, R., Fish, S., & Granholm, E. (2015). Insight and theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research*, 225(1-2), 169-174.
- Niedenthal, P. M., Halberstadt, J. B., Margolin, J., & Innes-Ker, Å. H. (2000). Emotional state and the detection of change in facial expression of emotion. *European journal of social psychology*, 30(2), 211-222.
- Nielssen, O. B., & Large, M. M. (2009). Untreated psychotic illness in the survivors of violent suicide attempts. *Early intervention in psychiatry*, 3(2), 116-122.
- Nielssen, O. B., Westmore, B. D., Large, M. M., & Hayes, R. A. (2007). Homicide during psychotic illness in New South Wales between 1993 and 2002. *Medical journal of Australia*, 186(6), 301-304.

- Nielssen, O., & Large, M. (2010). Rates of homicide during the first episode of psychosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 36(4), 702-712.
- Nielssen, O., Bourget, D., Laajasalo, T., Liem, M., Labelle, A., Häkkänen-Nyholm, H., ... & Large, M. M. (2011). Homicide of strangers by people with a psychotic illness. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 572-579.
- Nolan, K. A., Czobor, P., Roy, B. B., Platt, M. M., Shope, C. B., Citrome, L. L., & Volavka, J. (2003). Characteristics of assaultive behavior among psychiatric inpatients. *Psychiatric services*, 54(7), 1012-1016.
- Nolan, K. A., Volavka, J., Mohr, P., & Czobor, P. (1999). Psychopathy and violent behavior among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatric services*, 50(6), 787-792.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia bulletin*, 10(2), 300-312.
- Ochsner, K. N. (2008). The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biological psychiatry*, 64(1), 48-61.
- Ochsner, K. N., Beer, J. S., Robertson, E. R., Cooper, J. C., Gabrieli, J. D., Kihlstrom, J. F., & D'Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage*, 28(4), 797-814.
- O'Donnell, P., & Grace, A. A. (1998). Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 267-283.
- Oertel-Knöchel, V., & Linden, D. E. (2011). Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist*, 17(5), 456-467.
- Ohtani, T., Bouix, S., Hosokawa, T., Saito, Y., Eckbo, R., Ballinger, T., ... & Kubicki, M. (2014). Abnormalities in white matter connections between orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex and their associations with negative symptoms in schizophrenia: a DTI study. *Schizophrenia research*, 157(1-3), 190-197.
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological psychiatry*, 70(1), 88-96.
- O'Reilly, K., O'Connell, P., Corvin, A., O'Sullivan, D., Coyle, C., Mullaney, R., ... & Kennedy, H. (2018). Moral cognition and homicide amongst forensic patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a cross-sectional cohort study. *Schizophrenia Research*, 193, 468-469.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1988). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1), 97-99.
- Pacherie, E., Green, M., & Bayne, T. (2006). Phenomenology and delusions: Who put the 'alien' in alien control?. *Consciousness and Cognition*, 15(3), 566-577.

- Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., ... & McGorry, P. D. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 31(3), 672-696.
- Parnas, J. (2000). The self and intentionality in the pre-psychotic stages of schizophrenia. *Exploring the self: Philosophical and psychopathological perspectives on self-experience*, 115-147.
- Parnas, J. (2012). The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry*, 11(2), 67.
- Parnas, J., & Handest, P. (2003). Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, 44(2), 121-134.
- Parnas, J., Bovet, P., & Zahavi, D. (2002). Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World Psychiatry*, 1(3), 131.
- Parnas, J., Jansson, L., SASS, L., & HANDEST, P. L'esperienza di Sé nelle fasi prodromiche della schizofrenia. Uno studio pilota dei primi ricoveri. *Comprendre*.
- Parnas, J., Møller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P., & Zahavi, D. (2005). EASE: examination of anomalous self-experience. *Psychopathology*, 38(5), 236.
- Penn, D. L., Addington, J., & Pinkham, A. (2006). Social Cognitive Impairments.
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., & Sterne, A. (2007). Best practices: the development of the social cognition and interaction training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric services*, 58(4), 449-451.
- Penn, D., Roberts, D. L., Munt, E. D., Silverstein, E., Jones, N., & Sheitman, B. (2005). A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia.
- Peralta, V., Cuesta, M. J., & de Leon, J. (1991). Premorbid personality and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(4), 336-339.
- Perkins, D. O., Johnson, J. L., Hamer, R. M., Zipursky, R. B., Keefe, R. S., Centorrino, F., ... & HGDH Research Group. (2006). Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophrenia research*, 83(1), 53-63.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., ... & Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 172(1), 52-58.
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1110-1124.
- Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological medicine*, 31(2), 207-220.
- Pinkham, A. E. (2014). Social cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 75(Suppl 2), 14-9.

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophrenia bulletin*, *40*(4), 813-823.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., & Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*(5), 815-824.
- Pitcher, D., Garrido, L., Walsh, V., & Duchaine, B. C. (2008). Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *Journal of Neuroscience*, *28*(36), 8929-8933.
- Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Mandl, R. C., Cahn, W., Collins, D. L., Evans, A. C., & Kahn, R. S. (2004). Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage*, *21*(1), 27-35.
- Porcher, J. E. (2016). The classification, definition, and ontology of delusion. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, *19*, 167-181.
- Postmes, L., Sno, H. N., Goedhart, S., Van Der Stel, J., Heering, H. D., & De Haan, L. (2014). Schizophrenia as a self-disorder due to perceptual incoherence. *Schizophrenia research*, *152*(1), 41-50.
- Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., ... & Fallon, J. H. (2002). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *159*(2), 227-237.
- Potvin, S., Tikász, A., Lungu, O., Dumais, A., Stip, E., & Mendrek, A. (2015). Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, *168*(1-2), 377-380.
- Preti, A., Cella, M., Raballo, A., & Vellante, M. (2012). Psychotic-like or unusual subjective experiences? The role of certainty in the appraisal of the subclinical psychotic phenotype. *Psychiatry research*, *200*(2-3), 669-673.
- Pulsford, D., Duxbury, J. A., & Hadi, M. (2011). A survey of staff attitudes and responses to people with dementia who are aggressive in residential care settings. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *18*(2), 97-104.
- Quinn, J., & Kolla, N. J. (2017). From Clozapine to Cognitive Remediation: A Review of Biological and Psychosocial Treatments for Violence in Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *62*(2), 94-101.
- Quintana, J., Davidson, T., Kovalik, E., Marder, S. R., & Mazziotta, J. C. (2001). A compensatory mirror cortical mechanism for facial affect processing in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *25*(6), 915-924.
- Raballo, A., & Parnas, J. (2012). Examination of anomalous self-experience: initial study of the structure of self-disorders in schizophrenia spectrum. *The Journal of nervous and mental disease*, *200*(7), 577-583.
- Randers, L., Jepsen, J. R. M., Fagerlund, B., Nordholm, D., Krakauer, K., Hjorthøj, C., ... & Nordentoft, M. (2020). Associations between facial affect recognition and neurocognition in subjects at ultra-high risk for psychosis: A case-control study. *Psychiatry Research*, *290*, 112969.

- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., & Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular psychiatry*, *10*(5), 434-449.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, *17*(12), 1228-1238.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., ... & Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, *56*(7), 649-654.
- Räsänen, P., Tähönen, J., Isohanni, M., Rantakallio, P., Lehtonen, J., & Moring, J. (1998). Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(3), 437-441.
- Rasmussen, K., Levander, S., & Sletvold, H. (1995). Aggressive and non-aggressive schizophrenics: symptom profile and neuropsychological differences. *Psychology, Crime and Law*, *2*(2), 119-129.
- Reniers, R. L., Corcoran, R., Drake, R., Shryane, N. M., & Völlm, B. A. (2011). The QCAE: A questionnaire of cognitive and affective empathy. *Journal of personality assessment*, *93*(1), 84-95.
- Rentero, D., Juanes, A., Losada, C. P., Álvarez, S., Parra, A., Santana, V., ... & Urricelqui, J. (2020). New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid. *Psychiatry research*, *290*, 113097.
- Rice, M. E. (1997). Violent offender research and implications for the criminal justice system. *American Psychologist*, *52*(4), 414.
- Rice, M. E., & Harris, G. T. (1992). A comparison of criminal recidivism among schizophrenic and nonschizophrenic offenders. *International Journal of Law and Psychiatry*.
- Richard-Devantoy, S., Bouyer-Richard, A. I., Jollant, F., Mondoloni, A., Voyer, M., & Senon, J. L. (2013). Homicide, schizophrenia and substance abuse: a complex interaction. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*, *61*(4), 339-350.
- Rieder, R. O., Mann, L. S., Weinberger, D. R., Van Kammen, D. P., & Post, R. M. (1983). Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, *40*(7), 735-739.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual review of neuroscience*, *27*, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2002). Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Current opinion in neurobiology*, *12*(2), 149-154.
- Rocha, N. B., & Queirós, C. (2013). Metacognitive and social cognition training (MSCT) in schizophrenia: a preliminary efficacy study. *Schizophrenia research*, *150*(1), 64-68.
- Romero-Martínez, Á., Lila, M., Martínez, M., Pedrón-Rico, V., & Moya-Albiol, L. (2016). Improvements in empathy and cognitive flexibility after court-mandated intervention program in intimate partner violence perpetrators: The role of alcohol

- abuse. *International journal of environmental research and public health*, 13(4), 394.
- Rotarska-Jagiela, A., Schönmeier, R., Oertel, V., Haenschel, C., Vogeley, K., & Linden, D. E. (2008). The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage*, 39(4), 1522-1532.
- Rummel-Kluge, C., & Kissling, W. (2008). Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(7), 1067-1077.
- Rüsch, N., Corrigan, P. W., Todd, A. R., & Bodenhausen, G. V. (2010). Implicit self-stigma in people with mental illness. *The Journal of nervous and mental disease*, 198(2), 150-153.
- Rybakowski, J. (2021). Etiopathogenesis of schizophrenia—The state of the art for 2021. *Psychiatr. Pol*, 55(2), 261-274.
- Salem, J. E., & Kring, A. M. (1998). The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *Clinical psychology review*, 18(7), 795-819.
- Sanavio, E. (Ed.). (2016). *Manuale di psicopatologia e psicodiagnostica*. Il Mulino.
- Sariaslan, A., Arseneault, L., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Fazel, S. (2020). Risk of subjection to violence and perpetration of violence in persons with psychiatric disorders in Sweden. *JAMA psychiatry*, 77(4), 359-367.
- Sarteschi, P., & Maggini, C. (1996). *Manuale di psichiatria*. Edizioni sbm.
- Sartorius, N., Shapiro, R., & Jablensky, A. (1974). The international pilot study of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1(11), 21.
- Sass, L. A., & Parnas, J. (2003). Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia bulletin*, 29(3), 427-444.
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 979-992.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2013). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. In *Social neuroscience* (pp. 171-182). Psychology Press.
- Schneider, K. (1968). Psicopatologia clinica. In *Psicopatologia clinica* (pp. 255-255).
- Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., & Walter, H. (2011). Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage*, 54(2), 1743-1754.
- Scholz, J., Triantafyllou, C., Whitfield-Gabrieli, S., Brown, E. N., & Saxe, R. (2009). Distinct regions of right temporo-parietal junction are selective for theory of mind and exogenous attention. *PloS one*, 4(3), e4869.
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2007). Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A). Rome: Giovanni Fioriti.

- Scianna, C. (2021). L'elaborazione dell'ironia nella schizofrenia. Componenti cognitive ed emotive della teoria della mente. *Reti, saperi, linguaggi*, 8(2), 345-364.
- Sedgwick, O., Young, S., Baumeister, D., Greer, B., Das, M., & Kumari, V. (2017). Neuropsychology and emotion processing in violent individuals with antisocial personality disorder or schizophrenia: The same or different? A systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(12), 1178-1197.
- Seidel, E. M., Eickhoff, S. B., Kellermann, T., Schneider, F., Gur, R. C., Habel, U., & Derntl, B. (2010). Who is to blame? Neural correlates of causal attribution in social situations. *Social neuroscience*, 5(4), 335-350.
- Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K. H., & Green, M. F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *American Journal of psychiatry*, 163(3), 448-454.
- Serper, M., Beech, D. R., Harvey, P. D., & Dill, C. (2008). Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(6), 700-709.
- Sestito, M., Umiltà, M. A., De Paola, G., Fortunati, R., Raballo, A., Leuci, E., ... & Gallese, V. (2013). Facial reactions in response to dynamic emotional stimuli in different modalities in patients suffering from schizophrenia: a behavioral and EMG study. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 368.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2009). Empathic processing: its cognitive and affective dimensions and neuroanatomical basis. *The social neuroscience of empathy*, 215-232.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18-24.
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 132(3), 617-627.
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007a). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research*, 149(1-3), 11-23.
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology*, 21(4), 431.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B. D., & Aharon-Peretz, J. (2004). Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(8), 1113-1127.
- Shaw, J., Appleby, L., & Baker, D. (2006). The National Confidential Inquiry into Suicide & homicide by People with Mental Illness. *University of Manchester*.
- Shi, C., Yu, X., Cheung, E. F., Shum, D. H., & Chan, R. C. (2014). Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 215(3), 505-513.

- Short, T., Thomas, S., Mullen, P., & Ogloff, J. R. (2013). Comparing violence in schizophrenia patients with and without comorbid substance-use disorders to community controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(4), 306-313.
- Silver, H., Goodman, C., Knoll, G., Isakov, V., & Modai, I. (2005). Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(3), 300-308.
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(7), 19531.
- Slotema, C. W., Blom, J. D., van Lutterveld, R., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2014). Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biological psychiatry*, *76*(2), 101-110.
- Smith, M. J., Horan, W. P., Cobia, D. J., Karpouzian, T. M., Fox, J. M., Reilly, J. L., & Breiter, H. C. (2014). Performance-based empathy mediates the influence of working memory on social competence in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *40*(4), 824-834.
- Smith, M. J., Horan, W. P., Karpouzian, T. M., Abram, S. V., Cobia, D. J., & Csernansky, J. G. (2012). Self-reported empathy deficits are uniquely associated with poor functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *137*(1-3), 196-202.
- Smith, M. J., Schroeder, M. P., Abram, S. V., Goldman, M. B., Parrish, T. B., Wang, X., ... & Breiter, H. C. (2015). Alterations in brain activation during cognitive empathy are related to social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 211-222.
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., ... & Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*, *13*, 757.
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *37*(5), 913-920.
- Sparks, A., McDonald, S., Lino, B., O'Donnell, M., & Green, M. J. (2010). Social cognition, empathy and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *122*(1-3), 172-178.
- Special Hospitals' Treatment Resistant Schizophrenia Research Group. (1996). Schizophrenia, violence, clozapine and risperidone: a review. *The British Journal of Psychiatry*, *169*(S31), 21-30.
- Stanghellini, G., & Raballo, A. (2015). Differential typology of delusions in major depression and schizophrenia. A critique to the unitary concept of 'psychosis'. *Journal of affective disorders*, *171*, 171-178.
- Stanghellini, G., Ricca, V., Quercioli, L., Cabras, P. L., & Sùllwold, L. (1991). *FBF: questionario dei sintomi-base: manuale*. OS.

- Startup, M., & Startup, S. (2005). On two kinds of delusion of reference. *Psychiatry Research, 137*(1-2), 87-92.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry, 188*(6), 510-518.
- Steinert, T., Wiebe, C., & Gebhardt, R. P. (1999). Aggressive behavior against self and others among first-admission patients with schizophrenia. *Psychiatric Services, 50*(1), 85-90.
- Strayer, J., & Roberts, W. (2004). Children's anger, emotional expressiveness, and empathy: Relations with parents' empathy, emotional expressiveness, and parenting practices. *Social development, 13*(2), 229-254.
- Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., & Weinberger, D. R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *New England Journal of Medicine, 322*(12), 789-794.
- Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., Yung, A., McGorry, P. D., Wood, S. J., ... & Pantelis, C. (2009). Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophrenia research, 108*(1-3), 85-92.
- Swanson, J. W., Holzer III, C. E., Ganju, V. K., & Jono, R. T. (1990). Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Psychiatric Services, 41*(7), 761-770.
- Swanson, J. W., Swartz, M. S., Elbogen, E. B., & Dorn, R. A. V. (2004). Reducing violence risk in persons with schizophrenia: olanzapine versus risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*(12), 1666-1673.
- Swanson, J. W., Swartz, M. S., Van Dorn, R. A., Volavka, J., Monahan, J., Stroup, T. S., ... & Lieberman, J. A. (2008). Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *The British journal of psychiatry, 193*(1), 37-43.
- Swartz, M. S., Swanson, J. W., Hiday, V. A., Borum, R., Wagner, R., & Burns, B. J. (1998). Taking the wrong drugs: the role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 33*(1), S75-S80.
- Tamminga, C. A., & Medoff, D. R. (2000). The biology of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 2*(4), 339-348.
- Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphas, L. D., Chase, T. N., & Carpenter, W. T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Archives of general psychiatry, 49*(7), 522-530.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ... & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research, 150*(1), 3-10.

- Tas, C., Danaci, A. E., Cubukcuoglu, Z., & Brüne, M. (2012). Impact of family involvement on social cognition training in clinically stable outpatients with schizophrenia—a randomized pilot study. *Psychiatry research*, *195*(1-2), 32-38.
- Taylor, P. J., & Bragado-Jimenez, M. D. (2009). Women, psychosis and violence. *International journal of law and psychiatry*, *32*(1), 56-64.
- Teasdale, B. (2009). Mental disorder and violent victimization. *Criminal Justice and Behavior*, *36*(5), 513-535.
- Tengström, A. (2001). Long-term predictive validity of historical factors in two risk assessment instruments in a group of violent offenders with schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*, *55*(4), 243-249.
- Tengström, A., Grann, M., Långström, N., & Kullgren, G. (2000). Psychopathy (PCL-R) as a predictor of violent recidivism among criminal offenders with schizophrenia. *Law and human behavior*, *24*(1), 45-58.
- Tengström, A., Hodgins, S., Grann, M., Långström, N., & Kullgren, G. (2004). Schizophrenia and criminal offending: The role of psychopathy and substance use disorders. *Criminal Justice and Behavior*, *31*(4), 367-391.
- Thakkar, K. N., Peterman, J. S., & Park, S. (2014). Altered brain activation during action imitation and observation in schizophrenia: a translational approach to investigating social dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 539-548.
- Thoma, P., Bauser, D. S., Norra, C., Brüne, M., Juckel, G., & Suchan, B. (2014). Do you see what I feel?—Electrophysiological correlates of emotional face and body perception in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *125*(6), 1152-1163.
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., ... & 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*, *98*(20), 11650-11655.
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biological psychiatry*, *47*(3), 210-220.
- Tsuang, M. T., Van Os, J., Tandon, R., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., ... & Carpenter, W. (2013). Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophrenia research*, *150*(1), 31-35.
- Tully, L. M., Lincoln, S. H., & Hooker, C. I. (2014). Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to social stress in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *6*, 43-53.
- Unschuld, P. G., Buchholz, A. S., Varvaris, M., Van Zijl, P. C., Ross, C. A., Pekar, J. J., ... & Schretlen, D. J. (2014). Prefrontal brain network connectivity indicates degree of both schizophrenia risk and cognitive dysfunction. *Schizophrenia bulletin*, *40*(3), 653-664.
- Ursu, S., Kring, A. M., Gard, M. G., Minzenberg, M. J., Yoon, J. H., Ragland, J. D., Solomon, M., & Carter, C. S. (2011). Prefrontal Cortical Deficits and Impaired Cognition-Emotion Interactions in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *168*(3), 276-285.

- Van Dorn, R. A., Swanson, J. W., Elbogen, E. B., & Swartz, M. S. (2005). A comparison of stigmatizing attitudes toward persons with schizophrenia in four stakeholder groups: perceived likelihood of violence and desire for social distance. *Psychiatry*, *68*(2), 152-163.
- Van Dorn, R., Volavka, J., & Johnson, N. (2012). Mental disorder and violence: is there a relationship beyond substance use?. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *47*(3), 487-503.
- Van't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R. P., Cahn, W., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (2007). Exploring the nature of facial affect processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry research*, *150*(3), 227-235.
- Varcin, K. J., Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2010). Empathic deficits in schizophrenia: the potential role of rapid facial mimicry. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(4), 621-629.
- Varshney, M., Mahapatra, A., Krishnan, V., Gupta, R., & Deb, K. S. (2016). Violence and mental illness: what is the true story?. *J Epidemiol Community Health*, *70*(3), 223-225.
- Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P. D., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M., ... & Copolov, D. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, *56*(2), 133-141.
- Ventura, J., Wood, R. C., & Helleman, G. S. (2013). Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, *39*(1), 102-111.
- Volavka, J. (1999). The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, *60*(12), 43-46.
- Volavka, J., & Citrome, L. (2008). Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *International journal of clinical practice*, *62*(8), 1237-1245.
- Volavka, J., & Citrome, L. (2011). Pathways to Aggression in Schizophrenia Affect Results of Treatment. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(5), 921-929.
- Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J. P., ... & Lieberman, J. A. (2002). Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*(2), 255-262.
- Volavka, J., Swanson, J. W., & Citrome, L. L. (2012). Understanding and managing violence in schizophrenia. *Comprehensive care of schizophrenia: A textbook of clinical management*, *2*, 262-290.
- Vucurovic, K., Caillies, S., & Kaladjian, A. (2021). Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 334.
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, *59*(6), 1037-1050.

- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., ... & Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biological psychiatry*, 74(6), 410-417.
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 4, 189-216.
- Wallace, C., Mullen, P. E., & Burgess, P. (2004). Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *American Journal of psychiatry*, 161(4), 716-727.
- Wallace, C., Mullen, P. E., & Burgess, P. (2004). Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *American Journal of psychiatry*, 161(4), 716-727.
- Walter, H. (2012). Social cognitive neuroscience of empathy: Concepts, circuits, and genes. *Emotion Review*, 4(1), 9-17.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Archives of general psychiatry*, 45(7), 609-615.
- Weinberger, D. R., Cannon-Spoor, E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1980). Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Nolan, K. A., Czobor, P., Volavka, J., Platt, M. M., ... & Gur, R. C. (2006). The relationship between history of violent and criminal behavior and recognition of facial expression of emotions in men with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 32(3), 187-194.
- Whiting, D., Gulati, G., Geddes, J. R., & Fazel, S. (2022). Association of Schizophrenia Spectrum Disorders and Violence Perpetration in Adults and Adolescents From 15 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(2), 120.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), 655-664.
- Wing, J. K., Cooper, J. E., & Sartorius, N. (1974). *The measurement and classification of psychiatric symptoms* Cambridge University Press.
- Winklbaur, B., Ebner, N., Sachs, G., Thau, K., & Fischer, G. (2006). Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 37-43.
- Winsper, C., Ganapathy, R., Marwaha, S., Large, M., Birchwood, M., & Singh, S. P. (2013). A systematic review and meta-regression analysis of aggression during the First Episode of Psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(6), 413-421.

- Witt, K., Van Dorn, R., & Fazel, S. (2013). Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PloS one*, *8*(2), e55942.
- Wölwer, W., & Frommann, N. (2011). Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophrenia bulletin*, *37*(suppl_2), S63-S70.
- Woolley, J., & McGuire, P. (2005). Neuroimaging in schizophrenia: what does it tell the clinician?. *Advances in Psychiatric Treatment*, *11*(3), 195-202.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 16-25.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia bulletin*, *34*(3), 523-537.
- Yager, J. A., & Ehmann, T. S. (2006). Untangling social function and social cognition: a review of concepts and measurement. *Psychiatry*, *69*(1), 47-68.
- Yates, K. F., Kunz, M., Khan, A., Volavka, J., & Rabinowitz, S. (2010). Psychiatric patients with histories of aggression and crime five years after discharge from a cognitive-behavioral program. *The Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*, *21*(2), 167-188.
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., ... & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *39*(11-12), 964-971.
- Zaki, J., & Ochsner, K. N. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature neuroscience*, *15*(5), 675-680.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *86*(2), 103.