

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO



Dottorato di ricerca in Neuroscienze e Disturbi del Comportamento

XXII CICLO

**CORRELATI NEURALI DEL PROCESSO  
SCHIZOFRENICO**

Tutor: Chiar.mo Prof. Enrico SMERALDI

Coordinatore: Chiar.ma Prof.ssa Carla CANNIZZARO

Tesi di Dottorato di:  
Dott.ssa Sara POLETTI

Anni Accademici 2007-2010

# INDICE

## Nuove Prospettive di Indagine

### 1. Social Cognition

#### 1.1 L'importanza del processing emotivo nel mondo sociale

##### 1.1.1 Riconoscimento delle espressioni facciali

##### 1.1.2 Relazione tra stati emotivi e riconoscimento delle espressioni facciali

##### 1.1.3 Testare il riconoscimento dell'emozioni facciali

##### 1.1.4 Il processing dei volti nella schizofrenia

##### 1.1.5 Visual scanning e schizofrenia

#### 1.2 L'empatia: definizioni e modelli esplicativi

##### 1.2.1 L'empatia affettiva

##### 1.2.2 Antecedenti neonatali dell'empatia

##### 1.2.3 L'empatia cognitiva o Teoria della Mente

#### 1.3 Psicopatologia dell'Empatia

#### 1.4 Testare l'empatia

#### 1.5 Deficit empatico nella schizofrenia

### 2. Eventi di Vita

#### 2.1 Eventi di vita, stress e salute

#### 2.2 Correlati biologici della risposta allo stress

#### 2.3 Eventi di vita e psicopatologia

#### 2.4 Eventi di vita e schizofrenia

#### 2.5 "Risky families", competenze sociali ed emozioni

#### 2.6 Emotività espressa e schizofrenia

### 3. l'imaging nella schizofrenia

#### 3.1. Studi Neuroanatomici

##### 3.1.1 Morfometria voxel-based

#### 3.2 Anomalie strutturali nella schizofrenia

#### 3.3 Morfometria voxel-based e cognizione sociale

#### 3.4 Anomalie strutturali nella schizofrenia

### 3.5 Metodi utilizzati: BOLD e VBM

## 4. Studio 1

### 4.1 Scopo dello studio

### 4.2 Campione

### 4.3 Acquisizione BOLD fMRI

### 4.4 Processazione dei dati BOLD fMRI

### 4.5 Processazione delle immagini strutturali

### 4.6 Risultati

### 4.7 Discussione

## 5. Studio 2

### 5.1 Scopo dello studio

### 5.2 Campione

### 5.3 Acquisizione BOLD fMRI

### 5.4 Processazione dei dati BOLD fMRI

### 5.5 Processazione delle immagini strutturali

### 5.6 Risultati

### 5.7 Discussione

## 6. Conclusioni

## **NUOVE PROSPETTIVE D'INDAGINE: L'INTEGRAZIONE DI DIVERSE TECNICHE DI NEUROIMMAGINE NELLO STUDIO DELLA COGNIZIONE SOCIALE**

Negli ultimi venti anni si è assistito allo sviluppo di tecniche molto sofisticate, tra cui la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET), che, sfruttando le variazioni emodinamiche prodotte dall'attività neuronale, sono in grado di identificare le aree attivate del cervello umano *in vivo*.

La *risonanza magnetica nucleare (RMN)* è una tecnica entrata in uso negli anni '70 allo scopo di ottenere immagini dettagliate dell'anatomia cerebrale sfruttando le proprietà nucleari di certi atomi in presenza di campi magnetici. Attraverso tecniche di rilevamento ultrarapido dei dati, è divenuta possibile l'acquisizione di immagini in tempi talmente ridotti (dell'ordine del centesimo di secondo) da permettere di seguire nel loro svolgimento alcuni fenomeni metabolici: si parla in questo caso di *RMN funzionale (fMRI, Functional Magnetic Resonance Imaging)*.

Applicata alla fisiologia del cervello, l'fMRI ha permesso di visualizzare su una scala temporale estremamente fine le variazioni dell'ossigenazione delle regioni corticali, variazioni che si considera siano in stretta relazione con il grado di attività delle regioni stesse. È importante sottolineare che l'fMRI si basa su un segnale intrinseco (il segnale *BOLD-Blood oxygen level dependent*) che non richiede alcun tipo di tracciante. Inoltre le misurazioni ottenute per l'fMRI dell'attività legata al compito svolto dal soggetto in sede sperimentale possono essere rapportate direttamente alle immagini anatomiche tridimensionali del soggetto ricavate con la stessa tecnica.

L'fMRI è inoltre associabile con dati di morfologia cerebrale o di morfometria. La *morfometria* ha lo scopo di identificare e caratterizzare le differenze strutturali cerebrali nell'ambito di una determinata popolazione di soggetti sani o di pazienti. Tramite l'utilizzo di specifiche tecniche di analisi quali la *Voxel Based Morphometry* (di cui parleremo in dettaglio più avanti) è possibile confrontare le attivazioni osservate tramite fMRI con il volume di materia grigia sottostante ed è quindi possibile indagare se anomalie nelle attivazioni cerebrali sono sottese da variazioni significative del volume di materia grigia che potrebbero contribuire a spiegare le anomalie osservate.

# SOCIAL COGNITION

Benché un gran numero di studi si sia focalizzato sulla neurocognizione nella schizofrenia, negli ultimi venticinque anni la letteratura scientifica si è interessata soprattutto al dominio della social cognition, definita come l'abilità di analizzare e applicare informazioni sociali. Essa abbraccia molteplici capacità e processi psicologici come la processazione ed il riconoscimento delle emozioni a partire dai volti, l'empatia nelle sue declinazioni affettiva e cognitiva e la teoria della mente. L'identificazione di deficit in tali aree permette di aiutare il processo diagnostico nel delineare i vari sottotipi di schizofrenia e nel predire la risposta al trattamento e alla prognosi. Attualmente, nella schizofrenia la compromissione della social cognition è considerata l'aspetto principale che contribuisce allo scarso funzionamento psicosociale e una delle caratteristiche cliniche maggiormente disabilitanti. In particolare, diversi studi hanno mostrato che un deficit in questo dominio predice il funzionamento lavorativo, la possibilità di vivere autonomamente e il bisogno di assistenza sociale (Hooker et al., 2002; Mueser 1996; Vauth et al., 2004).

## **1.1 L'importanza del processing emotivo nel mondo sociale**

Innanzitutto è importante ricordare che le emozioni non sono le uniche informazioni che si ottengono dai volti. I giudizi complessi, come quelli di attribuzione di precisione e di attendibilità, si formano a partire dalla combinazione di più fonti basate su elementi emotivi e strutturali dei volti e anche con informazioni recuperate dalla memoria e generate tramite ragionamento. Questi compiti complessi, ogni giorno, si sovrappongono con le capacità sociali come la teoria della mente. La non curanza nella percezione degli stati mentali altrui, i giudizi erronei sulle intenzioni ed emozioni sottostanno ad alcuni dei sintomi psicotici. Ad esempio, una falsa percezione dell'espressione di qualcuno come una possibile minaccia potrebbe condurre ad un delirio di persecuzione o pazienti che esperiscono paranoia possono riportare una marcata distorsione nella capacità di giudizio e di ragionamento soprattutto quando viene richiesto di processare l'informazione emotiva. Per cui, questi deficit

contribuiscono alla formazione di un bias cognitivo sociale che prevede, ad esempio, la tendenza a giudicare più negativamente le persone.

In realtà, pochi studi si sono occupati di indagare la relazione tra il riconoscimento dei volti e gli outcome funzionali. Finora due studi hanno trovato una relazione con il comportamento sociale (Hooker et al., 2002; Cohen et al., 2006). Le misure usate includono test su capacità sociali, scale completate dal personale, come gli educatori, valutazioni sul funzionamento in comunità e sulla qualità della vita. I punteggi delle misure della social cognition e di quella standard spesso correlano e si sovrappongono nei processi che testano, e vari aspetti della cognizione non sociale mostrano relazioni con gli outcome funzionali (Poole et al., 2000). Comunque, la specificità della relazione tra il riconoscimento emotivo e le altre misure cognitive è ancora oggetto di dibattito: alcuni studi hanno trovato che l'identificazione dei volti non predice i valori dei test sulle capacità cognitive generali, mentre altre ricerche mostrano il contrario (Addington et al., 2008).

Se si considera invece l'intervento, ci sono evidenze che l'abilità di identificare emozioni possa predire la risposta al trattamento. Uno studio che combina la percezione affettiva facciale, vocale e multimodale trova che il punteggio finale di queste misure alla baseline predica il miglioramento dell'outcome funzionale dopo dodici mesi di riabilitazione (Brekke et al., 2008). Questi progressi potrebbero essere funzionalmente importanti; uno studio su interventi cognitivi nella schizofrenia mostra che i punteggi nella percezione delle emozioni, congiuntamente ad altre misure cognitive, aumentano parallelamente ad un miglioramento delle relazioni sociali e ad una diminuzione dei comportamenti aggressivi rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti (Combs et al., 2007).

Quindi, riassumendo, il riconoscimento facciale delle emozioni è funzionalmente importante per gli outcome sociali nella schizofrenia e potrebbe contribuire alle abilità cognitive standard. Per cui, un miglioramento dell'identificazione emotiva a partire dai volti è una potenziale strategia terapeutica per le terapie cognitive e potrebbe essere associata ad outcome funzionali. Infatti, la riduzione del funzionamento sociale e il progressivo ritiro del paziente dalla vita di relazione determinano l'avvio di un circolo vizioso che finisce col rendere lo schizofrenico sempre più inabile alla comunicazione e sempre più isolato dal punto di vista sociale. L'elaborazione di programmi d'intervento

psicoterapici e riabilitativi per il recupero di funzioni sociali fondamentali quali, in primo luogo, il riconoscimento dell'identità e della mimica facciale, potrebbe incidere sulla qualità di vita dei pazienti e sull'evoluzione a breve e lungo termine della malattia.

### **1.1.1 Riconoscimento delle espressioni facciali**

Il riconoscimento dell'espressioni facciali rappresenta una componente importante della social cognition ed è una delle più studiate modalità del comportamento emotivo non verbale.

La maggior parte delle strutture cerebrali coinvolte nel riconoscimento delle emozioni di base sono anche implicate nella processazione di dati percettivi (identificazione di configurazioni geometriche delle caratteristiche facciali al fine di discriminare stimoli differenti in base all'apparenza) e nel cogliere il significato emotivo di uno stimolo (individuare una determinata espressione che segnala la paura). Tale riconoscimento si basa su strategie diverse, come l'identificazione della paura, a partire da un'espressione facciale, che può avvenire soltanto collegando le proprietà percettive dello stimolo visivo ai vari processi basati sulla conoscenza. Quest'ultimi includono la comprensione del concetto di paura, l'etichetta lessicale "paura", la percezione della risposta emotiva della paura che lo stimolo suscita nell'individuo o la conoscenza della rappresentazione motoria richiesta per produrre l'espressione vista nello stimolo.

Per quanto riguarda specificatamente l'espressioni facciali, sono coinvolte un gran numero di strutture cerebrali: le cortece temporo-occipitali, l'amigdala, la corteccia orbitofrontale, i gangli della base, la corteccia parietale destra e molte altre. Queste regioni sottendono a molteplici processi e in momenti diversi rendendo difficile l'assegnazione di una singola funzione ad una struttura precisa.

Ora approfondiremo la rete corticale che media la percezione dei volti.

Le cortece visive. Le regioni della corteccia occipitale e posteriore temporale giocano un ruolo fondamentale nella processazione percettiva di stimoli visivi con rilevanza sia sociale sia emotiva. Studi su scimmie reso hanno mostrato che le aree corticali nella parte laterale del giro occipitale inferiore, giro fusiforme e giro superiore temporale sottendono alla processazione dei volti (Allison et al., 2000). In particolare il giro fusiforme è attivato quando i soggetti svolgono compiti di identificazione di stimoli

non facciali che coinvolgono categorizzazioni di livello subordinato. Ad esempio, quando ad un soggetto viene chiesto di nominare la figura di un pellicano come “pellicano” piuttosto che semplicemente come “uccello”, il primo richiede un livello di categorizzazione subordinato rispetto all’ultimo.

Benché sia chiaro il ruolo delle cortece visive, il giro fusiforme è specificatamente coinvolto nella rappresentazione delle caratteristiche statiche delle facce e, di conseguenza, nel codificare l’identità, mentre il giro temporale superiore è implicato nell’individuazione delle caratteristiche dinamiche e di cambiamento dei volti, quindi partecipa al meccanismo di codifica delle espressioni facciali e della direzione dello sguardo (Haxby et al., 2000). Inoltre, la costruzione della rappresentazione di uno stimolo complesso, come i volti, avviene in queste regioni in circa 170 millisecondi, ma alcune categorizzazioni meno elaborate come quelle relative al sesso hanno un tempo di latenza minore. Ciò suggerisce l’esistenza di un sistema percettivo più semplice che agisce in parallelo con un sistema più complesso di codifica dello stimolo. La prima attività che discrimina l’espressione facciale avviene tra gli 80 e i 110 millisecondi (Halgren et al., 2000). Questi diversi tempi di latenza fanno supporre che la risposta agli stimoli emotivi nelle cortece visive sia modulata da meccanismi a feedback che comprendono amigdala e cortece orbitofrontali.

L’amigdala. L’amigdala partecipa al riconoscimento dei segnali emotivi tramite due meccanismi di input: uno sottocorticale attraverso il pulvinar, il collicolo superiore e il talamo e uno attraverso la neocorteccia visiva. Le strutture della via sottocorticale vengono attivate sia quando ai soggetti vengono mostrati volti in modo subliminale sia quando i pazienti con cecità, a causa di una lesione della corteccia striata, discriminano le diverse espressioni facciali (Morris et al., 2001). In particolare, la via talamica è molto rapida e si attiva nelle situazioni di emergenza in cui il soggetto non ha il tempo di valutare accuratamente il contesto, ma deve mettere in atto nel più breve tempo possibile una procedura di fight or flight; pertanto processa un’informazione, povera di dettagli, ma sufficiente ad attivare una risposta emozionale indifferenziata. La via corticale, invece, è più lenta ed invia informazioni molto dettagliate in relazione alle caratteristiche semantiche e percettive dello stimolo; permette al soggetto di preparare una risposta adeguata alla situazione. Le prime risposte elettrofisiologiche amigdaloidi all’espressioni facciali si osservano intorno ai 120 millisecondi e probabilmente

mostrano effetti differenti in funzione della categoria emotiva intorno ai 150 millisecondi (Liu et al., 1999). Lesioni bilaterali dell'amigdala mostrano che questa struttura è principalmente coinvolta nell'analisi di stimoli collegati alla minaccia e alla paura e che scatena quelle risorse cognitive utili a risolvere situazioni ambigue nell'ambiente (Adolphs et al., 2000). È più difficile fare inferenze sugli studi relativi a danni unilaterali all'amigdala in quanto spesso una lesione a questa struttura coinvolge anche parti della corteccia temporale e rinale. Comunque, si evince che tali situazioni possono causare deficit nell'apprendere nuove espressioni facciali emotive.

Benché gli studi di risonanza magnetica funzionale abbiano corroborato queste l'ipotesi che l'attività dell'amigdala sia legata all'espressioni facciali di paura, vi sono delle differenze di attivazione a seconda della tipologia di compito (Whalen et al., 1999). Se viene richiesto ai soggetti di etichettare un'emozione si verifica una deattivazione dell'amigdala e una concomitante soppressione delle risposte psicofisiologiche emotive (Taylor et al., 2006). Questa riduzione, che si osserva in molteplici studi, potrebbe essere dovuta all'inibizione della corteccia frontale che viene chiamata in causa in presenza di un compito esplicito (Critchley et al., 2000).

Infine, l'attivazione dell'amigdala in risposta a stimoli di paura è stata investigata anche nei bambini (Thomas et al., 2001). Nonostante alcuni studi non confermino i risultati ottenuti negli adulti, altri, invece, riportano un'attivazione più robusta prima dell'adolescenza e un generale declino dell'attivazione dell'amigdala con l'avanzare dell'età (Iidaka et al., 2001).

Le cortecce orbitofrontali. Un danno alla corteccia orbitofrontale, specialmente a destra, può causare un deficit nel riconoscimento dell'emozioni non solo a partire dai volti ma anche dalla voce. Questi risultati sono in linea con l'attivazione trovata nei compiti che confrontano gli stimoli negativi e quelli neutri (Vuilleumier et al., 2001). Al contrario dell'attivazione dell'amigdala in risposta alla vista passiva, di volti, le regioni prefrontali si attivano quando i soggetti sono impegnati in quei compiti cognitivi che richiedono di identificare esplicitamente l'emozioni (Nakamura et al., 1999). Un ulteriore conferma del ruolo di queste aree nella processazione degli stimoli di paura deriva dall'osservazione di un aumento dell'attività della corteccia orbitofrontale e cingolata anteriore quando ai soggetti vengono mostrati espressioni di rabbia e non di tristezza (Blair et al., 1999). Diversi studi su pazienti con elettrodi nella corteccia

prefrontale destra per monitorare l'epilessia, hanno mostrato che settori della regione orbitofrontale possono esibire risposte rapide agli stimoli emotivamente salienti e che riescono a modulare aspetti relativamente veloci della processazione percettiva tramite sistemi top-down (Kawasaki et al., 2001).

Le corteccie parietali e i gangli della base. Numerosi lavori su lesioni delle corteccie somatosensoriali evidenziano un'associazione tra queste aree e il riconoscimento dell'espressioni facciali (Wild et al., 2001). La letteratura scientifica rivela un consistente pattern per tutte le emozioni: lesioni nell'area somatosensoriale primaria, secondaria destra, estese fino all'insula, compromettono il riconoscimento delle emozioni. Una possibile interpretazione di questi risultati è che la vista di espressioni facciali genera una risposta emotiva nell'osservatore che rispecchia l'emozione vista nello stimolo. Questa ipotesi per la quale la conoscenza delle emozioni altrui potrebbe basarsi sulla simulazione dell'emozione osservata è in linea con i risultati provenienti dagli studi di Rizzolatti. Inoltre, ciò potrebbe anche essere collegato con l'evidenza che vi è un deficit nel riconoscimento delle espressioni dei volti nei soggetti che assumono beta bloccanti i quali attenuano la reazione emotiva autonoma agli stimoli.

Gli studi di risonanza magnetica funzionale non hanno corroborato questi risultati, ma hanno mostrato un ruolo dell'insula, della corteccia somatosensoriale viscerale, nella processazione degli stimoli di disgusto (Phillips et al., 1997). Il riconoscimento del disgusto non richiede solo l'integrità di questa struttura ma anche dei gangli della base, mostrando l'esistenza di una rete neurale complessa per l'identificazione degli stimoli.

Per quanto riguarda l'associazione tra emozioni e gangli della base, la maggior parte dei risultati deriva da malattie che comportano lesioni specifiche dei gangli della base (Calder et al., 2001). Lo studio di Sprengelmeyer mostra che soggetti con disturbo ossessivo compulsivo, e che quindi hanno alterazioni a livello di queste strutture, presentano deficit nel riconoscere emozioni di disgusto veicolate dai volti. In relazione alla malattia di Parkinson i dati sono contraddittori: alcuni studi mostrano una compromissione dell'identificazione degli stimoli salienti emotivamente, mentre altri non trovano nessuna associazione (Adolphs et al., 1997). Sicuramente i risultati più significativi provengono dalla malattia di Huntington la quale determina un deficit nel riconoscimento dell'espressioni facciali, presente ancora prima di qualsiasi altro sintomo (Gray et al., 1997).

### **1.1.2 Relazione tra stati emotivi e riconoscimento delle espressioni facciali**

Ci sono numerose evidenze che suggeriscono una stretta relazione tra l'esperienza emotiva e l'abilità nel riconoscere gli stimoli affettivi. Molteplici lavori hanno mostrato che i pazienti con disturbi dell'esperienza emotiva, come la schizofrenia e la depressione, processano le informazioni, come l'espressioni facciali in maniera anormale. Altre ricerche derivanti dalla clinica hanno dimostrato l'influenza dell'umore o dello stato emotivo sulla performance di riconoscimento.

In particolare Rubinow e Poust (1992) trovano nei pazienti con depressione maggiore una compromissione nell'identificazione della tristezza, della felicità e nell'interesse per l'espressioni facciali, ma non nel riconoscimento dell'emozioni se presentate verbalmente, suggerendo un deficit specifico visivo. Asthana et al. (1998) trovano che i pazienti con depressione rispetto ai controlli presentano difficoltà nel valutare se due stimoli facciali presentati simultaneamente esprimono le stesse emozioni. Questi pazienti sono deficitari anche nei compiti visuospatiali che coinvolgono sia pattern semplici sia volti, ipotizzando un deficit visivo generale piuttosto che uno più specifico legato all'emozioni. Altri lavori hanno equiparato gruppi di studenti universitari con depressione e pazienti psichiatrici depressi ed è emerso che entrambe le popolazioni siano compromesse nel riconoscere l'emozioni a partire dai volti (Persad & Polivy 1993). Inoltre, diversi studi hanno riportato che la depressione è associata con un bias congruente con l'umore che consiste nella tendenza ad interpretare l'espressioni facciali come negative e in particolare come cattive (Surguladze et al., 2004). Nello studio di Hale si è misurato la depressione dei pazienti e si è osservato che ad una maggiore persistenza della malattia corrisponde una maggiore probabilità di giudicare l'emozioni negativamente. Altri lavori hanno trovato che questo bias legato alla depressione si osserva anche nel gruppo di controllo sano se durante il compito di percezione dei volti viene usata della musica per indurre un umore depresso (Bouhuys et al., 1995). La scoperta del deficit legato alla depressione nel riconoscimento dell'emozioni richiede l'uso di test più specifici, che coinvolgano le misure di reazione del tempo o una breve presentazione dello stimolo. Ad esempio, Surguladze mostra che i pazienti depressi sono meno accurati rispetto ai controlli nell'identificare come medio e più intenso la tristezza e sono anche meno attenti all'espressioni di felicità presentate per una durata

breve (100 millisecondi) in un compito in cui devono scegliere tra tre opzioni. Mentre questi soggetti non differiscono dai controlli nella capacità di identificare l'emozioni se presentati per un tempo maggiore (200 millisecondi). Se i controlli tendono maggiormente ad identificare i volti come neutri o felici, e con un'intensità maggiore, questo bias è molto più debole nella popolazione con depressione. Questi dati sono in linea con quello che in neuropsicologia viene chiamato mood dependent memory. Infatti, la prestazione a compiti di memoria è migliore quando la connotazione affettiva è congrua all'umore del soggetto. Se un paziente si sente triste è più probabile che rievochi più facilmente eventi tristi e che quindi possa percepire negativamente gli stimoli provenienti dall'ambiente circostante. Per cui, i soggetti non possono dissociare la salienza emotiva di uno stimolo al proprio umore poiché umore, memoria ed anche percezione vanno di pari passo sia nella psicopatologia sia nella psicologia.

In relazione a questo argomento, benché poche, vi sono comunque dell'evidenze non derivanti dalla clinica, che mostrano come l'umore possa influenzare il riconoscimento dell'espressioni. Soggetti non psichiatrici ma con tratti di ansia sociale paragonati a controlli con bassi livelli d'ansia sono più sensibili nel rilevare la paura in fotografie che veicolavano emozioni (Richards et al., 2002). In confronto a soggetti con bassi livelli di ansia, quelli con un livello maggiore sono più veloci a identificare tra gli stimoli quelli di minaccia suggerendo in queste persone una vigilanza più intensa per l'emozioni di minaccia. Ma non solo il livello d'ansia può influenzare queste risposte. Inducendo un determinato tipo di umore nei soggetti di una condizione sperimentale, è possibile aumentare la loro sensibilità all'informazione in congruenza con l'umore. Ad esempio, i partecipanti nello studio di Fraley et al. (2006) erano indotti a provare felicità o tristezza, e dovevano osservare una serie di fotografie che cambiavano espressioni, passando da un emozione di felicità fino ad arrivare alla neutralità. Il compito consisteva nel fermare l'animazione nel punto in cui essi pensavano che i volti diventassero neutri. I risultati mostravano che le espressioni congruenti con l'umore indotto venivano percepite più a lungo rispetto a quelle non congruenti. Non è necessario provocare sperimentalmente l'umore. Infatti, Durrani ha dimostrato che le persone con tratti pessimisti o negativi erano significativamente peggiori nel riconoscere il disgusto nell'espressioni dinamiche rispetto ad un gruppo di controllo che non presentava tali tratti.

### 1.1.3 Testare il riconoscimento dell'emozioni facciali

Le prime review di studi sul riconoscimento dell'emozioni facciali nella schizofrenia hanno mostrato che i risultati erano limitati da campioni piccoli costituiti per lo più da pazienti con prolungate ospedalizzazioni (Morrison et al., 1998).

Un'ulteriore limitazione dei primi lavori derivava dall'uso di stimoli non standardizzati; mentre quelli successivi impiegavano soprattutto espressioni facciali create da Ekman (Figura 2.8). Queste figure, standardizzate e in bianco e nero, consistono in rappresentazioni statiche di emozioni universalmente riconosciute come felicità, sorpresa, rabbia, tristezza, paura e disgusto.



Tali immagini raffigurano per lo più soggetti caucasici di media età, anche se in una recente versione sono stati inclusi Asiatici, ma non Americani Africani o Ispanici. Al contrario, gli stimoli inventati da Pinkham et al., (2008) includono facce a colori che esprimono felicità, tristezza, rabbia, disgusto e paura sia in condizioni statiche sia dinamiche, trasversalmente a gruppi di diverse età ed etnie. L'effetto della razza sull'abilità nella percezione dell'emozioni ha ricevuto una considerevole attenzione; mentre è stato proposto che l'emozioni universali siano ugualmente riconosciute tra i vari gruppi etnici, studi recenti suppongono l'esistenza di un bias della razza (Brekke et al., 2005). Un'interessante review meta-analitica di Kohler divide i soggetti in caucasici e non e sottolinea un potenziale effetto moderatore della razza sulla percezione dell'emozioni. I risultati di studi che trovano un vantaggio nel gruppo di controlli sani nell'identificazione dei volti appartenenti alla propria razza, moderato dalla familiarità, sono stati estesi anche ai pazienti schizofrenici (Elfenbein et al., 2003; Pinkham et al., 2008).

Bisogna aspettare gli anni '90 per l'implementazione nei disegni degli studi dei criteri di esclusione e di inclusione di pazienti con caratteristiche più rappresentative della popolazione schizofrenica. Anche la durata e lo stadio della malattia, i sintomi negativi, il livello di medicazione, lo stato di pazienti ricoverati versus pazienti esterni e

i diversi sottotipi di schizofrenia sono state identificate come possibili variabili che contribuiscono al deficit di riconoscimento delle espressioni facciali e che meritano ulteriori approfondimenti.

Un'ultima osservazione riguarda i task usati: i compiti di processazione emotiva possono essere suddivisi in quelli che richiedono l'identificazione di un'emozione specifica e quelli che hanno come obiettivo la differenziazione dell'intensità o il semplice riconoscimento dell'emozioni. I primi si basano sulla scelta di un'etichetta qualitativa a partire da un numero limitato di opzioni e quindi richiedono capacità linguistiche e semantiche, mentre il secondo tipo di compito dipende dalla capacità di analisi visive e spaziali, per cui in questo caso i deficit mnemonici e attentivi sono minimizzati.

#### **1.1.4 Il processing dei volti nella schizofrenia**

Un deficit nell'identificazione dei volti potrebbe condurre a difficoltà sociali e impattare negativamente sulla percezione di informazioni più complesse che derivano dai volti. In particolare, la scorretta interpretazione delle emozioni facciali nella schizofrenia è considerata un potenziale meccanismo che conduce a sintomi come i deliri di persecuzione. Gli studi di Combs e Wolwer (2007) hanno mostrato che il riconoscimento dell'emozioni è una capacità che può migliorare con il training. Per queste ragioni un gran numero di lavori si è concentrato sulla natura di questo deficit e sulla relazione con i sintomi e le basi neurali.

Per quanto riguarda il processing dell'emozioni, non è chiaro quale sia il rapporto tra la valenza emotiva e il deficit nel riconoscimento dell'emozioni. Alcuni studi trovano un deficit maggiore per l'emozioni negative, come la paura, mentre altri non hanno trovato alcun effetto della valenza (Edwards et al., 2001; Hall et al., 2008). Una maggiore compromissione relativa all'emozioni negative potrebbe riflettere la difficoltà nell'identificare queste emozioni nel momento in cui, anche per i controlli, la felicità è l'emozione più facile da riconoscere e la paura la più difficile.

Anche la relazione tra questo tipo di deficit e la sintomatologia schizofrenica non è chiara. Gli studi di Hall, Wenginger e Brune riportano un'associazione con i sintomi positivi, altri con quelli negativi (Kee et al., 2003) e altri ancora con la gravità della malattia. Questi risultati potrebbero comunque suggerire che la gravità sia dei sintomi

positivi sia negativi influenzi il riconoscimento facciale, benché non sia ancora chiara l'esatta relazione. Inoltre da alcune evidenze si potrebbe ipotizzare che l'identificazione dell'emozioni sia un deficit di tratto, un marker che attraversa la malattia e si osserva in una forma più attenuata anche nei parenti dei pazienti schizofrenici, in opposizione ad un deficit di stato che invece sarebbe associato ai sintomi. In supporto di questo dato, tale compromissione è stata trovata nei soggetti al primo episodio di schizofrenia e in forma più lieve nei parenti biologici non affetti dalla malattia (Bediou et al., 2007). Ma l'assenza del deficit in quei soggetti a rischio di psicosi, in una fase prodromica, diminuisce la probabilità che il riconoscimento facciale sia un marker di tratto (Pinkam et al. 2008), anche se questo dato potrebbe suggerire che il primo episodio psicotico rappresenta un momento critico per l'emergenza del deficit nella percezione emotiva nello spettro della schizofrenia. Inoltre, studi longitudinali mostrano che la compromissione nel riconoscere l'emozioni è maggiore nei pazienti con schizofrenia cronica rispetto a quelli con un esordio recente (Kucharska et al., 2005), suggerendo che il deficit non sia stabile ma peggiori con la progressione della malattia.

L'esistenza di anomalie anche nei soggetti a rischio ha un ulteriore interesse per la ricerca sulla schizofrenia che riguarda il ruolo dei farmaci. La maggior parte di questi pazienti differisce dal gruppo di controllo non solo per la diagnosi ma anche per l'esposizione agli antipsicotici i quali sembravano avere un effetto sul processing facciale. Lo studio di Lawrance ha dimostrato l'effetto degli antipsicotici sul riconoscimento dei volti: la somministrazione di un antipsicotico atipico in un gruppo di volontari sani era associato, due ore dopo, con un deficit selettivo nell'identificare la rabbia ma non con il riconoscimento dell'altre emozioni o dell'identità dei volti. Questo suggerisce che gli antipsicotici non siano associati all'intero spettro della processazione facciale ma solo ad alcuni aspetti come si evince dagli studi sui parenti sani che non assumono farmaci.

Inoltre, il livello di istruzione nei pazienti schizofrenici non modera significativamente la percezione emotiva. Poiché l'educazione può essere considerata come una misura generale della cognizione, la mancata associazione in questa direzione potrebbe suggerire che la social cognition e la neurocognizione siano due processi largamente indipendenti.

Un ultimo quesito riguarda la specificità di questo particolare deficit percettivo nella psicosi schizofrenica. In realtà, anomalie nel riconoscimento dell'identità/emozione facciale sono state dimostrate nei disordini dello sviluppo come l'autismo, la sindrome di Asperger, la sindrome di Williams, la sindrome di Turner, in malattie neurologiche come la demenza fronto-temporale, la malattia di Parkinson e in disordini psichiatrici come depressione maggiore, schizofrenia (Elgar et al., 2001) e altre condizioni deliranti (sindrome di Capgras, sindrome di Fregoli e sindrome dell'intermetamorfosi) (Phillips et al., 2005).

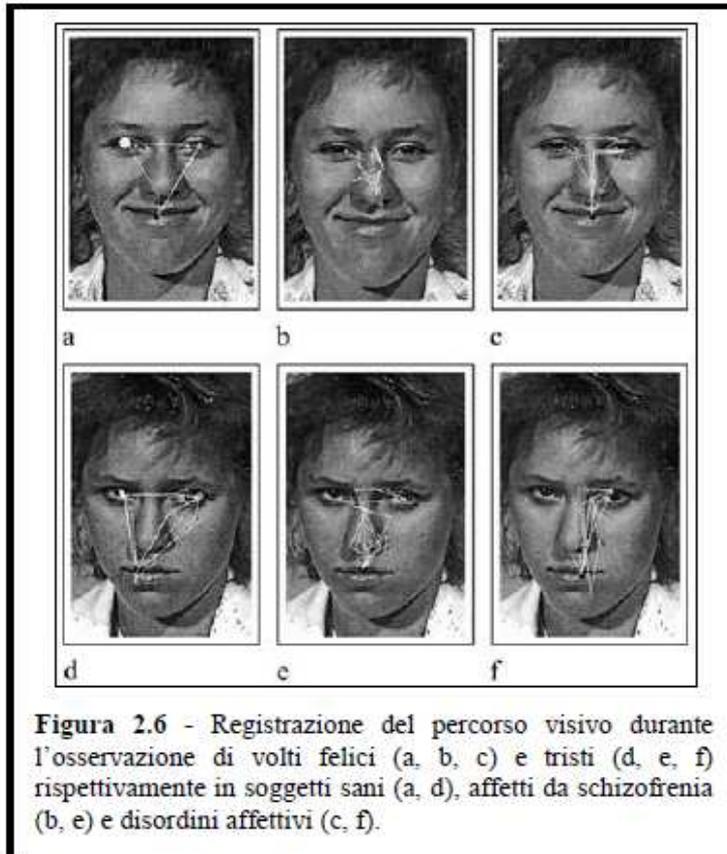
Molto probabilmente esiste un deficit specifico dell'emozioni e in particolare alcuni studi hanno mostrato che vi possono essere delle compromissioni nel riconoscimento dell'emozioni e non dell'identità dei volti, suggerendo l'esistenza, per tali funzioni, di due meccanismi sottostanti paralleli, ma comunque non necessariamente associati ad una generale compromissione cognitiva (Hall et al., 2008).

### **1.1.5 Visual scanning e schizofrenia**

In realtà, la compromissione del riconoscimento emotivo nella schizofrenia può essere inferito anche da studi che valutano i movimenti oculari in questi pazienti (Manor et al., 1999). Infatti, quando questi soggetti osservano i volti umani, mostrano un pattern visivo anormale. Come si evince dallo studio di Janik, in un campione sano, circa metà del tempo dello scanning facciale è focalizzato sulla regione degli occhi, mentre le altre parti del viso come la bocca e il naso sono analizzate di meno (Janik et al., 1978).

Molti autori confermano lo studio di Janik nel ritenere che la registrazione del percorso visivo, visual scanpath, costituito da movimenti saccadici degli occhi finalizzati a dirigere la fovea sulle aree di interesse, e da punti di fissazione foveale, limitati a una particolare regione dello stimolo e della durata di poche centinaia di millisecondi, sia in grado di fornire misurazioni dirette delle strategie visuocognitive (con particolare riferimento all'attenzione visiva), utilizzate nell'elaborazione delle espressioni facciali (Shimizu et al, 2000). Si parla di strategie visuo-cognitive in quanto durante le fissazioni foveali che forniscono al sistema visivo informazioni dettagliate sullo stimolo, i processi cognitivi che operano parallelamente sfruttano le informazioni provenienti dalle aree parafoveale e periferica della retina per determinare i successivi punti di fissazione secondo un processo noto come visual scanning. Inoltre, studi sul

percorso visivo in soggetti sani hanno mostrato che il volto evoca solitamente un pattern di scansione triangolare con la maggior parte delle fissazioni localizzate su occhi, naso e bocca, come si può osservare dalla Figura 2.6



Quindi, la concentrazione sugli occhi è un'importantissima fonte per avere informazione relative all'emozioni facciali e lo dimostra il fatto che questa abilità viene acquisita già dopo le prime settimane di vita (Haith et al., 1977).

C'è un generale accordo sul fatto che gli schizofrenici, specialmente quelli con deliri e sintomi negativi, mostrino un'attenzione ridotta per quelle caratteristiche

facciali che sono salienti per un adeguato riconoscimento dell'emozione (Gordon et al., 1992; Streit et al., 1997). Mentre quando gli stimoli non sono facilmente identificabili, i pazienti analizzano i volti allo stesso modo dei controlli (Williams et al., 1999). Un'analisi comportamentale ha mostrato che i soggetti con schizofrenia, similmente ai bambini con autismo, mostrano un parziale evitamento dello sguardo specificatamente in presenza di volti umani e non verso volti non umani (Williams et al., 1974). È possibile che, soprattutto i pazienti con deliri, l'ipersensibilità agli sguardi degli altri e la conseguente misinterpretazione potrebbero produrre l'evitamento dello sguardo. Esistono numerose evidenze rispetto all'influenza di tratti di personalità, variabili psicopatologiche e variabili genetiche, sull'accuratezza del processo di decodifica delle espressioni del volto, suggerendo che un deficit di questo tipo non sia specifico solo dello spettro schizofrenico.

Tuttavia, l'alterazione specifica responsabile della presenza di movimenti oculari disfunzionali nella schizofrenia è ancora sconosciuta. Sono stati ipotizzati deficit nella integrazione delle informazioni, soprattutto di quelle temporali, nella memoria visiva a breve termine, nella working memory. Questi deficit sono degli aspetti caratterizzanti la schizofrenia e alcuni autori, riconoscendo correlazioni significative tra working memory e una serie di funzioni neuropsicologiche (orientamento visivo, attenzione visiva, memoria per oggetti e volti, funzioni esecutive, funzione motoria semplice e sensomotoria complessa) sottolineano l'importanza di questi tipo di memoria nella patogenesi della malattia e, dunque, anche nella dispercezione delle caratteristiche del volto (Silve et al., 2003).

## **1.2 L'empatia: definizioni e modelli esplicativi**

Il termine "empatia", dal greco ἐμπάθεια, (composta da ἐν- "dentro" e πάθος "sofferenza o sentimento") veniva utilizzato nella tragedia greca per indicare il rapporto emozionale di partecipazione che legava l'autore-cantore al suo pubblico. Oggi si riferisce ad una risposta emozionale ed esperienziale che approssima quella dell'individuo con cui si sta interagendo, una risposta legata ad un "sentimento interno", dal tedesco *ein* (in) *fühlung* (sentimento). Del resto, in riferimento all'etimologia della parola, è proprio attraverso la considerazione attenta dei nostri sentimenti interni che raggiungiamo una più profonda comprensione di noi stessi. Può significare anche "metodo di cura" per via del suffisso *-pati* (dal latino *patior*, soffrire, da qui deriva l'etimologia di tutte le parole con tale suffisso come patire o patologia).

Gli esseri umani sono animali profondamente sociali e il successo dello scambio interpersonale dipende dalla capacità di cogliere gli stati emotivi e cognitivi degli altri, pena l'isolamento. Nel panorama del social functioning, l'empatia occupa un ruolo critico, sebbene poco esplorato, ed esprime la possibilità di partecipazione alla vita affettiva condivisa. E' un aspetto talmente necessario nella comunicazione quotidiana tra gli individui e per la coesione sociale che spesso lo si dà per scontato.

L'empatia umana è un costrutto psicologico controllato sia da componenti cognitive che affettive e ha lo scopo di produrre comprensione emotiva; allude alla capacità di condivisione di sentimenti (emozioni e sensazioni) altrui.

A livello fenomenologico essa si riferisce ad un senso di similarità tra i sentimenti che un soggetto esperisce in prima persona e quelli espressi da un altro soggetto. Anche se tale condivisione reciproca di sentimenti non implica necessariamente che il comportamento vada nella direzione di una risposta supportiva o simpatetica. Il saperci relazionare ai sentimenti che vediamo espressi dagli altri dipende dalla nostra capacità di confrontarli con gli stessi sentimenti che abbiamo esperito in prima persona, permettendoci di inferire che cosa l'altro stia provando; l'accuratezza della nostra inferenza ha a che fare con la nostra capacità empatica.

Da sottolineare il fatto che l'empatia umana si riferisce ad un'entità psicologica multidimensionale che si estende dal semplice contagio emotivo a forme complesse di *perspective-taking* coinvolgendo non soltanto l'esperienza affettiva dello stato emotivo altrui, ma anche il riconoscimento e comprensione dello stesso.

Evidenze attuali suggeriscono che vi sono molti sistemi che mediano l'empatia e che filogeneticamente i sistemi utili per il contagio emotivo originano prima rispetto a quelli del *perspective-taking* cognitivo. (Chakrabarti e Baron-Cohen 2006).

Questo aspetto basilare del contagio emotivo si pensa che supporti la nostra capacità di empatia affettiva ("Provo quello che tu stai provando"). In accordo con l'ipotesi della *percezione-azione* di Preston e De Waal's (2002), la percezione di un comportamento in un altro individuo automaticamente attiva la propria rappresentazione di tale comportamento e l'output, a partire da questa rappresentazione condivisa, procede verso le aree motorie cerebrali in cui sono preparate ed eseguite le risposte comportamentali. Tale reazione *state-matching* (di corrispondenza tra stati disposizionali) è stata collegata alla teoria della simulazione e al sistema dei neuroni mirror (MNS) (Gallese, 2007). La scoperta del MNS nella regione F5 nel macaco e del giro frontale inferiore (IFG) nell'uomo, infatti, mostra che è in atto un meccanismo, per la traduzione tra percezione e azione, automaticamente elicitato nel momento in cui si osservano azioni altrui.

Se alcuni modelli dell'empatia non riconoscono un ruolo di importanza al sistema dei neuroni mirror, al contrario, altri studiosi hanno rilevato l'attivazione del MNS motorio nel giro frontale inferiore *anche* in relazione al riconoscimento e valutazione delle emozioni (Carr et al., 2003; Seitz et al., 2008) e all'empatia affettiva (Jabbi et al., 2007; et al., 2007). Altri studi si sono focalizzati (Wicker et al., 2003; Singer et al., 2004) sul ruolo dell'insula nella simulazione dell'esperienza emotiva altrui. Dati di neuroimaging

funzionale che mostrano l'attivazione dell'IFG sia durante l'imitazione che la visione passiva di espressioni facciali emotive sono in linea con questa visione (Dapretto et al., 2006). Inoltre, nonostante Gazzola e collaboratori (2006) abbiano osservato che soggetti con più alti punteggi nella scala di empatia cognitiva (scala del perspective-taking) del questionario IRI (Interpersonal Reactivity Index) attivavano maggiormente il MNS, Kaplan e Iacoboni (2006) hanno riportato una correlazione tra i punteggi della scala di empatia affettiva (scala dell'empathic concern) del questionario IRI e l'attività dell'IFG mentre i soggetti guardavano sequenze di azioni. Quindi, sembra che uno dei nuclei centrali dell'empatia affettiva sia rappresentato dall'IFG che è coinvolto peculiarmente negli aspetti del contagio emotivo e nel riconoscimento delle emozioni. Secondo Shamay-Tsoory e collaboratori (2008), con uno sguardo ampio alle evidenze fino a qui dimostrate, si profila un modello ipotetico dell'empatia basato su due sistemi: un sistema emotivo che coinvolge il giro frontale inferiore ed uno cognitivo che coinvolge zone corticali prefrontali ventromediali (VMPC).

A livello generale le aree implicate nel processo empatico inteso come condivisione emotiva sono regioni dei lobi temporali e frontali, le cortecce somatosensoriali, strutture limbiche e paralimbiche.

Tuttavia la risposta empatica umana è più che il semplice contagio emotivo e coinvolge capacità cognitive più complesse di perspective-taking e mind-reading (De Waal, 2007).

Tale processo di comprensione della prospettiva, del punto di vista di un altro individuo ("Comprendo quello che stai provando") viene chiamato *empatia cognitiva* o *Teoria della Mente* e sembra dipenda dallo sviluppo di capacità cognitive come la flessibilità cognitiva. Non è chiaro tuttora il ruolo di funzioni quali l'intelligenza, la memoria, l'attenzione e le funzioni esecutive nella buona riuscita del processo inferenziale. In particolare non si è a conoscenza di quanto e come incidano i deficit neuropsicologici, a vario livello, presenti in alcune patologie psichiatriche e neurologiche: per esempio nella popolazione schizofrenica alcuni studi (Brüne 2003a; 2005a; Mitchley et al., 1998; Mazza et al., 2001) hanno riscontrato che, nonostante il QI contribuisca alla performance di empatia cognitiva, non è in grado da solo di spiegare il deficit in quest'area di funzionamento.

Gli studi di neuroimaging nei soggetti sani hanno identificato i lobi mediali prefrontali aventi un ruolo chiave nel sistema legato alla ToM (Gallagher e Frith, 2003), altri hanno suggerito il ruolo della congiunzione temporo-parietale (Saxe e Kanwisher, 2003), o il solco temporale superiore e i poli temporali (Frith e Frith, 2003).

La diversità di paradigmi con cui l'empatia cognitiva è stata indagata ha portato spesso anche ad una incompatibilità in termini di confronto di risultati; vi sono compiti che possono richiedere una componente di verbalizzazione maggiore oppure in cui la memoria o l'attenzione giocano un ruolo fondamentale nella risoluzione del task e così via. Questa problematica verrà discussa meglio nei prossimi paragrafi.

### **1.2.1 L'empatia affettiva**

Vi sono molte definizioni in letteratura almeno tante quanti sono coloro che si occupano di questo argomento.

Hoffman (1978) (si veda in seguito), considera l'empatia come una risposta largamente involontaria agli stimoli affettivi. Davis (1996), invece, pone l'accento sulle capacità cosce di role-taking (che hanno a che fare molto di più con gli aspetti cognitivi). Secondo Davis (1980) il termine empatia si riferisce alle reazioni di un individuo all'osservazione dell'esperienze di un altro individuo.

Si distingue tra (Davis, 1994):

- *empatia affettiva* (“fellow feeling”), la capacità di avere reazioni affettive osservando l'esperienza di un altro soggetto;
- *empatia cognitiva* (“role-taking”), la capacità di adottare il punto di vista altrui.

Secondo Ickes (1997) l'empatia è una complessa forma di inferenza psicologica in cui l'osservazione, la memoria, la conoscenza e il ragionamento si combinano per rivelare i sentimenti e i pensieri altrui. La definizione di Ickes coglie bene la natura multidimensionale del costrutto dell'empatia e fa riferimento esplicito anche all'aspetto più cognitivo che è la capacità di mentalizzazione.

In effetti, considerata la complessità di questo costrutto, sarebbe più adatto scegliere una prospettiva multidisciplinare che aiuti la comprensione del meccanismo di information-processing che dà luogo a questo fenomeno psicologico.

Per molti psicologi l'empatia richiede sia la capacità di condividere sia l'esperienza emotiva dell'altro (componente affettiva) sia la comprensione dell'esperienza altrui (componente cognitiva) ed implica tre diversi processi (Decety e Jackson, 2004):

1. sentire che cosa l'altra persona sta provando;
2. riconoscere che cosa sta provando;
3. preoccuparsi e corrispondere i sentimenti provati da un altro individuo.

Mettersi nei panni degli altri significa essere in grado di mantenere la consapevolezza che la reazione emotiva provata non è altro che una simulazione (*embodied simulation*) dell'esperienza altrui; non deve quindi essere confusa con la propria esperienza vissuta. Non stupisce pertanto che l'empatia sia strettamente collegata allo sviluppo cognitivo (Hoffman, 1982; 1984; 1987): la capacità di distinguere tra il Sé e l'altro è fondamentale per non scivolare nell'identificazione.

Strayer (1987) utilizza il termine "componenti dell'empatia" per descrivere la struttura multidimensionale dell'empatia e per enfatizzare l'interazione tra i fattori affettivi e cognitivi.

Il primo componente consiste nella percezione dell'indizio emotivo. L'attenzione e, di conseguenza, la percezione efficiente di uno stimolo emotivo potrebbe giocare un ruolo importante nel riconoscimento dell'emozione altrui e quindi risultare fondamentale per l'empatia. A tale riguardo uno studio abbastanza recente ha dimostrato un aumento dell'attività elettrica nella corteccia visiva, precedente alla processazione di ordine superiore dello stimolo, in risposta a immagini emotivamente connotate vs immagini neutrali (Shupp et al., 2003). Questo risultato suggerisce che la percezione di stimoli emotivamente salienti richiede davvero un buon quantitativo di risorse sensoriali e attentive nel processing dello stimolo. In relazione a questo risultato vi è anche il fatto che i soggetti risultati i più veloci in un compito di discriminazione delle espressioni facciali mostravano anche i punteggi più alti nel QMEE, come vedremo, una misura di risposta dell'esperienza emotiva altrui (Martin et al., 1996).

Passiamo al secondo elemento di questa tripartizione dell'empatia: l'attivazione involontaria, proposto da Hoffman (1978) come la base emotiva per lo sviluppo dell'empatia nei bambini. Nel suo modello, l'attivazione legata all'emozione (mediata dal comportamento del caregiver) e una mimica motoria (l'attività dei muscoli viscerali e facciali) sono considerate delle risposte involontarie; tali risposte automatiche vanno a

formare la base della componente dell'empatia legata alle emozioni. Con lo sviluppo di questi processi, l'osservazione del distress (disconforto) negli altri individui fa attivare dei processi quali l'attività dei muscoli facciali e viscerali per produrre le contrazioni muscolari facciali proprie delle risposte fisiologiche involontarie.

Ecco la tripartizione dei componenti dell'empatia:

- I. Percezione dello stimolo emotivo;
- II. Attivazione involontaria;
- III. Empatia cognitiva.

Questi tre processi dovrebbero agire in concerto nell'empatia nei soggetti sani, vi è tuttavia un'evidenza che questi aspetti sono relativamente dissociabili in modo differente in diverse condizioni cliniche.

### **1.2.2 Antecedenti neonatali dell'empatia**

E' noto che durante il periodo neonatale le emozioni sono ubiquitarie (Fox, 1991), ma è altrettanto chiaro che i neonati non hanno sviluppato ancora le capacità cognitive ed esperienziali richieste per un'abilità empatica matura. Gli esseri umani, infatti, sin dalla nascita sono dotati degli strumenti per funzionare emotivamente e l'emotività è un aspetto chiave dell'empatia in sviluppo.

Evolutivamente parlando, mentre il contagio emotivo, il denominatore comune di tutte le risposte empatiche, è evidente anche nei roditori e negli uccelli, le abilità di perspective-taking sono evidenti solo nei mammiferi filogeneticamente più avanzati nello sviluppo come le grandi scimmie (De Waal, 2007).

Tra i mammiferi, i neonati mostrano un comportamento di contagio emotivo in risposta al distress di un altro individuo seppur non sono ancora in grado di separare le loro sensazioni di disconforto da quelle altrui (Singer et al., 2006). Solamente più tardi, durante l'infanzia e l'adolescenza, si diventa sempre più capaci di assumere la prospettiva altrui, comprendendo ed anticipando non solo le emozioni ma anche i bisogni, i pensieri e le intenzioni. (Hoffmann, 1997; Preston e De Waal, 2002; Gallese, 2003; Decety e Jacksons, 2004).

Se si volesse definire con più precisione in cosa consiste il contagio emotivo si potrebbe dire che esso è la tendenza umana a imitare e sincronizzare in modo

automatico le proprie espressioni facciali, vocalizzazioni e posture con quelle di un'altra persona (Hatfield et al., 1994). Un'esemplificazione degli effetti del contagio emotivo può essere rintracciata nei neonati, i quali rispondono in modo significativamente maggiore attraverso il pianto quando sentono un altro neonato piangere rispetto ad un rumore bianco, al loro stesso pianto, a quello sintetico o di un bimbo più grande di età. E' una risposta che viene ritenuta implicita perché non coinvolge nessun tipo di assunzione di prospettiva o giudizio od inferenza sugli stati emotivi di un altro.

Alcuni studi ancora hanno evidenziato che i neonati riescono ad imitare, discriminare e mostrare molte delle emozioni primarie (Field et al., 1982). Studi riguardo tale aspetto suggeriscono che i soggetti nascono con una predisposizione a “prestare attenzione” ai segnali emotivi, ad “essere allertati”, e che i bambini in età infantile rispondono in modo differente a questi segnali (Jones et al., 1997b). Brothers (1989) ha suggerito che l'imitazione infantile delle emozioni è un indicatore delle capacità empatiche nel cervello sano, un indicatore costituito dalla maturazione delle facoltà cognitive e dalle esperienze sociali. Quindi, i bambini in età neonatale sono dotati naturalmente, attraverso differenze individuali nei sistemi neurologici e genetici, di una propensione spontanea ad essere socialmente responsivi. Questi sistemi permettono di facilitare o meno lo sviluppo dell'empatia rispettivamente in una forma sana o patologica.

La questione dibattuta, in questo campo, è se l'empatia possa essere definita come una capacità in evoluzione a partire dall'infanzia durante il periodo della crescita.

Secondo gli studi sopracitati ed altri ancora la risposta è affermativa. Gli indicatori dell'empatia emergono alla nascita e possono essere osservati nelle espressioni, riconoscimento e regolazione delle emozioni. I processi base incrementano a partire dall'emergere delle esperienze cognitive e ambientali. L'obiettivo funzionale dell'empatia è quello di coltivare esperienze relazionali e di interazione sociale con gli altri attraverso il corso della vita.

Concludendo, anche in ambito evolutivo e comparato probabilmente una definizione ad ampio raggio risulta utile alla comprensione dell'empatia attraverso il progresso di sviluppo.

### 1.2.3 L'empatia cognitiva o Teoria della Mente

Empatia cognitiva si riferisce a quella capacità cognitiva di rappresentazione dei propri ed altrui stati mentali definita 'Teoria della Mente' (ToM) o *mind-reading* o ancora *mentalizzazione*. L'empatia cognitiva richiede un senso degli altri in quanto persone aventi pensieri interni che sono indipendenti dal sé. L'espressione "Teoria della Mente" è stata coniata da Premack e Woodruff (1978) nell'articolo "*Does the Chimpanzee Have a Theory of Mind?*" in cui viene indagata la capacità degli scimpanzé di prevedere il comportamento di un attore umano in situazioni finalizzate ad uno scopo.

Questa facoltà, sempre *on line* negli esseri umani, permette, ad esempio, di distinguere tra realtà e finzione ("far finta di"), tra le proprie credenze e quelle di un'altra persona, tra uno scherzo e una bugia; consente inoltre di riconoscere le false credenze, di comprendere le metafore, l'ironia e le situazioni cosiddette di "faux pas" (la gaffe), infine, di capire che un soggetto può avere delle credenze circa gli stati mentali di un'altra persona.

Sembra plausibile ipotizzare che la mentalizzazione sia una capacità cognitiva innata soggetta a sviluppo durante l'età evolutiva dell'essere umano similmente al comportamento di contagio emotivo mostrato nei neonati. Oltre a ciò, si è appreso che l'empatia si sviluppa molto prima rispetto alle capacità di mentalizzazione in quanto il substrato anatomico è rappresentato dalle regioni limbiche che sono ontogeneticamente più vecchie, mentre, per quanto riguarda la della teoria della mente, il substrato anatomico è rappresentato dal lobo temporale più laterale e dalle strutture prefrontali che sono le ultime a svilupparsi.

Esistono diversi modelli teorici della ToM, non del tutto inconciliabili, ciascuno supportato da prove empiriche, ma rimane tuttora ignoto quale di questi colga l'architettura sottostante la teoria della mente (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006):

1. *Approccio Modulare*. Ispirandosi al concetto di organizzazione modulare della mente umana proposto da Fodor (1983), Scholl e Leslie (1999) sostengono l'esistenza di un modulo separato di ToM che processa esclusivamente le informazioni inerenti l'inferenza sociale. Lo sviluppo di

questa abilità dipenderebbe principalmente dalla maturazione neurologica delle strutture cerebrali coinvolte, mentre l'esperienza ne indurrebbe l'uso.

2. *Approccio Meta-rappresentazionale*. Secondo questo modello (Perner, 1991) l'individuo si costruisce una teoria della Teoria della mente che gli permette di inferire le rappresentazioni mentali altrui, esattamente come uno scienziato elabora un sistema teorico per comprendere il mondo. A differenza del modello precedente, questo approccio attribuisce un ruolo maggiore nella formazione dell'abilità ToM all'esperienza individuale che fornisce strumenti di revisione e riorganizzazione delle conoscenze. Inoltre afferma che le abilità meta-rappresentazionali non sono necessariamente ristrette all'esecuzione della ToM.
3. *Approccio della Simulazione*. Autori come Davies e Stone (1995) affermano che la teoria della mente è legata all'abilità di porsi nei panni degli altri e quindi la comprensione degli stati mentali altrui dipende dalla capacità introspettiva del soggetto. Anche questo approccio sottolinea l'importanza dell'esperienza nella formazione delle abilità di ToM. La scoperta del sistema dei *neuroni mirror* sembra supportare quest'ultimo approccio (Rizzolatti et al., 1996).

### **1.3 Psicopatologia dell'Empatia**

Una compromissione a vario livello dell'empatia affettiva e cognitiva è riscontrabile in molte patologie neurologiche e psichiatriche tra cui la demenza frontotemporale (Rankin et al., 2005), la demenza di Alzheimer (in particolare è presente un deficit di ToM) ed in generale nei disturbi dementigeni (per esempio, Gregory et al. 2002; Snowden et al. 2003), nel disturbo bipolare (Kerr et al., 2003) ed infine nel normale invecchiamento (Maylor et al., 2002).

Numerosi studi scientifici suggeriscono che la corteccia prefrontale giochi un ruolo nell'empatia. Non stupisce pertanto che la sua compromissione sia riscontrabile in pazienti neurologici che hanno subito traumi cranici, in particolare associati ad ipoattività prefrontale e orbitofrontale (Eslinger, 1998; Varney e Menefee, 1993) o che hanno coinvolto le connessioni limbico-prefrontali (Bardenhagen et al., 1999).

Un deficit empatico sia a livello affettivo che cognitivo è riscontrabile anche in soggetti con disturbo della condotta, disturbo antisociale di personalità, psicopatia, psicopatia acquisita a seguito di una lesione ventromediale prefrontale (Spinella, 2005) dove è presente un'incapacità di perspective-taking e nello spettro dei disturbi autistici (per esempio, Baron-Cohen et al., 1985; Baron-Cohen, 1995; Dziobek et al., 2008).

Dallo studio di Charman e collaboratori (Charman et al., 2007), le prestazioni di bambini di venti mesi affetti da autismo, paragonati a bambini sani e con ritardo mentale, risultarono compromesse sia nei compiti di empatia (risposte affettive e attentive alla sofferenza manifestata da un adulto) che in quelli di mind reading e comportamenti imitativi. Da altri studi condotti sulla popolazione autistica e quella psicopatica provengono, invece, prove a favore di una dissociazione: gli autistici mostrano una profonda mancanza di abilità di ToM ma mantengono risposte fisiologiche, e in parte cognitive, alle manifestazioni di sofferenza altrui; gli psicopatici, al contrario, sono incapaci di empatizzare mentre non hanno difficoltà a mentalizzare.

#### **1.4 Testare l'empatia**

I paradigmi sperimentali per la misurazione delle abilità empatiche sono pochi e i più comuni sono basati sulla reazione a bisogni o disagi altrui: alcuni studi, ad esempio, hanno usato pianti infantili o manifestazioni di sofferenza di adulti per osservare le risposte empatiche (espressioni del viso e comportamenti supportivi) nei bambini. Oppure si sono impiegate anche misurazioni delle risposte del sistema nervoso autonomo come la conduttanza cutanea, la frequenza cardiaca e respiratoria al fine di monitorare i cambiamenti autonomici durante un dato compito (per esempio guardare delle immagini emotivamente connotate) (per esempio, Blair, 1999; Decety & Chaminade, 2003b).

Altro metodo di misurazione sono i questionari, fra cui i più ampiamente adoperati sono la *Hogan's Empathy Scale* (Hogan, 1969) che valuta nel soggetto la capacità cognitiva di comprensione del punto di vista altrui attraverso 64 affermazioni vere o false; il *Questionnaire Measure of Emotional Empathy* (QMEE; Mehrabian, 1972) un questionario composto da 33 items e l' *Interpersonal Reactivity Index* (IRI; Davis, 1983), un self-report che misura quattro aspetti: assunzione di prospettiva, fantasia, coinvolgimento empatico e disagio personale a fronte di situazioni emotivamente

connotate. Come ha rilevato Davis, la scala di Hogan riguarda il primo aspetto, mentre il QMEE il terzo. Un dato interessante è rappresentato dalla correlazione rilevata tra performance di teoria della mente e abilità empatiche valutate attraverso il questionario IRI: l'abilità di rappresentarsi stati mentali affettivi altrui è associata alla propria capacità percepita di empatizzare con gli altri.

Un altro task dell'empatia è l'*Emotional attribution Task* (Blair & Cipollotti, 2000) dove si presentano delle brevi storie che descrivono delle situazioni emotive e si chiede al soggetto che cosa potrebbe provare il protagonista nelle suddette situazioni.

Dall'ambito di ricerca sull'intelligenza emotiva (EI, la capacità di sfruttare le risorse mentali attraverso la gestione dell'emotività) proviene, invece, il *Mayer Salovey Caruso Emotional Intelligence Test* (MSCEIT; Mayer et al., 2002). Si tratta di un test di *performance* basato su competenze specifiche, piuttosto che stime *self report*, ascrivibili a due aree (esperenziale e strategica) a loro volta composte da due bracci (rispettivamente: percezione delle emozioni e facilitazione cognitiva e comprensione delle emozioni e gestione delle stesse).

I test standard impiegati per la valutazione delle capacità di mentalizzazione sono stati adattati dai compiti utilizzati nell'ambito della psicologia evolutiva, per la misurazione dello sviluppo della capacità di comprendere gli stati mentali altrui nel bambino. Lo strumento classicamente utilizzato è il "*Sally & Ann Test*" (Wimmer & Perner, 1983), un task di falsa credenza. Esso valuta la capacità di un soggetto di capire che gli altri possono avere delle credenze errate rispetto ad un evento di cui lui ha una conoscenza corretta (Dennett, 1978); può misurare sia false credenze di primo ordine (il soggetto deve fare inferenze su una situazione prevedendo lo stato mentale di un altro che compie un'azione) sia di secondo ordine (che testano la comprensione delle convinzioni di un'altra persona relative a quelle di una terza).

Questo *false-belief task* ha permesso di segnare lo spartiacque tra lo stadio evolutivo in cui il bambino ritiene che le credenze delle persone coincidano con la realtà dei fatti e lo stadio in cui è in grado di distinguere tra la realtà dei fatti e ciò che le persone credono sia reale; diversi studi, utilizzando questo test, hanno mostrato infatti che la capacità di attribuire false credenze è assente nei bambini al di sotto dei 3/4 anni (Wimmer & Perner, 1983). Sono state create differenti versioni del *Sally & Ann Test* pur

mantenendone la struttura di base; mentre nella versione per bambini i personaggi sono rappresentati da bambole (Baron-Cohen et al., 1985), in quella per adulti, i personaggi presentano caratteristiche adultomorfe. In questo caso sono coinvolte capacità cognitive molto più sofisticate poiché per rispondere correttamente il soggetto deve essere in grado di comprendere false credenze inerenti le false credenze di un altro soggetto (es. Io so che Sally non può sapere che Ann sa dove si trova veramente l'orsacchiotto).

Attraverso gli anni i compiti di ToM adoperati per la ricerca sulla schizofrenia sono stati modificati al fine di tenere sotto controllo, nel miglior modo, le interferenze di variabili confondenti come l'attenzione, la memoria e l'intelligenza generale.

Le componenti di ToM, che vengono valutate, sono molteplici. Si parte dalle false credenze di primo ordine a quelle di secondo e terzo; alla comprensione di frasi che contengono richieste implicite come l'*Hinting Task*; alla detezione dell'umorismo, delle metafore, dell'ironia; fino ad arrivare a compiti di sequenziamento di vignette figurate. Infatti, esiste una differenza tra valutare, per esempio, degli elementi propri dell'ambito del linguaggio, come appunto la comprensione delle metafore e dell'ironia, e un compito che richiede abilità cognitive più complesse come il test di sequenziamento di Brüne, in cui, oltre a considerare le credenze di primo, secondo e terzo ordine, si valutano anche la detezione dell'imbroglio, dell'inganno e della reciprocità.

L'ampia variabilità di test e compiti, impiegati negli studi di ToM, rende difficoltoso anche osservare un'eventuale convergenza di risultati proprio per il fatto che si utilizzano metodiche valutative differenti, le quali spesso misurano componenti diverse della ToM. Probabilmente, anche a causa di questo motivo, non esistono, ad oggi, ricerche che ne attestino la validità psicometrica.

Un ulteriore problema, peraltro implicito alla situazione testale stessa, consiste nella poca adattabilità alla vita reale dei compiti di ToM, in quanto una situazione sperimentale, con condizioni di somministrazione standardizzate, diverge parecchio dalla realtà quotidiana in cui i soggetti vivono (Brüne, 2005b, 2006). Per esempio, soggetti che sono estremamente coinvolti nel loro sistema di credenze deliranti faticano ad interessarsi, non solo dal punto di vista della funzione attentiva, a compiti che richiedono un ragionamento astratto (Simpson et al., 1998).

Negli studi sulla schizofrenia, i compiti di false credenze di primo e secondo ordine che richiedono una risposta verbale sono i più diffusi, ma c'è una significativa

discrepanza tra i due in termini di validità discriminante. Sembra che i paradigmi che valutano le false credenze di secondo ordine siano i più adatti per le ricerche nella popolazione schizofrenica poiché sono in grado di discriminare tra pazienti e gruppi di controllo una volta controllato per il QI (Harrington et al., 2005).

Esistono anche due forme non verbali di *false-belief task* di primo ordine ed entrambe mostrano validità discriminante.

Una delle più utilizzate è stata sviluppata da Langdon e consiste in un set di prove di sequenziamento di immagini (4 immagini per ciascun compito); questo test è in grado di distinguere tra pazienti schizofrenici e gruppi di controllo indipendentemente dall'abilità di sequenziamento e dal QI dei soggetti. Inoltre, in questa prova è stata osservata una prestazione scadente anche in soggetti non clinici che presentano alti livelli di schizotipia (Langdon & Coltheart, 1999).

Il *false-belief task* non verbale di Sarfati (1997a), invece, richiede al soggetto testato di identificare tra diverse opzioni l'immagine che meglio completa la storia. Nonostante mostri una validità discriminante promettente, questo paradigma è stato utilizzato solamente in uno studio sulla schizofrenia; pertanto la sua utilità per la valutazione della teoria della mente in soggetti adulti dovrà essere ulteriormente indagata.

Un altro paradigma impiegato è il cosiddetto *deception task*; anche in questo caso è possibile distinguere storie di primo e secondo ordine. Questo compito di detezione dell'inganno consiste nel presentare al paziente una storia in cui un personaggio fornisce ad un altro delle informazioni scorrette (quindi cerca di manipolare le sue credenze e le azioni che ne conseguono) per raggiungere un proprio obiettivo; il soggetto testato deve spiegare per quale motivo il personaggio ha fornito all'altro delle informazioni scorrette. Nelle storie di secondo ordine invece il personaggio ignora le informazioni ricevute perché sa che l'altro sta tentando di ingannarlo. Analogamente al *false belief task*, la validità discriminante del *deception task* di secondo ordine è migliore di quella dei compiti di primo ordine.

Per quanto riguarda i test che richiedono la comprensione di un discorso pragmatico, generalmente vengono utilizzati brevi racconti in cui sono presenti doppi bluff, errori, persuasioni, gaffe, bugie bianche, scherzi (Happé, 1994); consistono in una serie di enunciati di cui il soggetto deve comprendere il significato reale o sottinteso.

Per esempio, il Faux Pas Recognition Test (Stone et al., 1998; Gregory et al., 2002) valuta come un soggetto interpreta situazioni sociali che sono potenzialmente imbarazzanti, “scomode”.

Un ulteriore paradigma per la valutazione della ToM è l'*Intention story completion* in cui il soggetto testato deve inferire le intenzioni dei personaggi (intention-inferencing task); nella versione non verbale deve scegliere l'immagine che meglio completa la storia in base alle intenzioni del personaggio rappresentato, mentre nella versione verbale anziché le immagini vengono utilizzate brevi frasi che descrivono le scene (Sarfati et al., 1999; Sarfati et al., 2000).

Pilowsky e collaboratori (2000) hanno utilizzato in un loro studio un paradigma molto simile al *false-belief task*, il *Fact and Value belief task*, che però non è in grado di discriminare tra soggetti con schizofrenia e gruppi di controllo.

Infine, un test in grado di distinguere tra pazienti e soggetti sani è l'*Eye emotion recognition task* (Russel et al., 2000), ma il costrutto che misura (accoppiamento di emozioni ed espressioni facciali) sembra discostarsi molto da quello valutato dagli altri test di teoria della mente poiché sembra chiamare in causa le capacità empatiche del soggetto.

Un discorso a parte merita l'*Eyes Test* sviluppato da Baron-Cohen nell'ambito degli studi sull'autismo (Baron-Cohen et al., 1997; 2001). Vengono mostrate al soggetto delle foto che ritraggono solo la regione degli occhi di una serie di persone; il soggetto deve inferirne gli stati mentali scegliendo tra le differenti opzioni proposte. Questo strumento nasce come test di teoria della mente il cui scopo è quello di distinguere tra attribuzione di stati mentali cognitivi e stati mentali affettivi (Shamay-Tsoory et al., 2005); in questo caso il concetto di teoria della mente scivola in quello di empatia, cosicché la validità dell'*Eyes Test* come test di teoria della mente è stata messa in discussione (Jarrold et al., 2000), suggerendo si tratti più di un test che chiama in causa capacità empatiche affettive del soggetto.

### **1.5 Deficit empatico nella schizofrenia**

Come già ricordato, una caratteristica diagnostica della schizofrenia è il marcato impairment nel funzionamento sociale, considerato uno degli aspetti più invalidanti della patologia stessa (APA, 1994).

La scarsità di dati sperimentali diretti sulla compromissione empatica nella schizofrenia è dovuta principalmente alla natura multidimensionale del costrutto empatico e alla mancanza di test e paradigmi appropriati.

Nonostante numerose ricerche abbiano suggerito la presenza di un deficit di empatia nella schizofrenia, le abilità empatiche in soggetti affetti da questa patologia non sono state indagate sistematicamente (Lee et al., 2004).

Come già si è detto precedentemente riguardo alla processazione delle emozioni, è presente nei pazienti una compromissione nella percezione delle emozioni facciali (nella decodifica delle emozioni altrui); (Archer et al., 1994; Hooker & Park, 2002).

Alcune ricerche suggeriscono che l'esperienza delle emozioni sia distorta nei soggetti schizofrenici. Per esempio, alcuni pazienti sperimentano le emozioni negative in maniera più intensa e le emozioni positive in maniera meno intensa rispetto ai controlli sani (Mylin-Germeys et al., 2000). Altri studi invece hanno avanzato l'idea che l'appiattimento affettivo tipico dei pazienti non sia espressione dell'esperienza emotiva sottostante. Kring e collaboratori (Kring et al. 1993) hanno riportato che nonostante i soggetti schizofrenici, a differenza dei controlli, mostravano un'espressività facciale ridotta durante la visione di film connotati emotivamente, i pazienti sperimentavano in modo normale le emozioni positive e negative.

Risultati controversi sono emersi anche in merito alla valutazione delle abilità empatiche percepite dal soggetto stesso. Nello studio di Montag e collaboratori (2007) i pazienti schizofrenici esaminati hanno mostrato punteggi IRI significativamente più bassi rispetto ai controlli nell'empatia cognitiva (ma maggior sentimenti negativi in risposta alla sofferenza altrui) e nessuna differenza in quella affettiva, suggerendo una ridotta capacità empatica cognitiva ed una capacità empatica affettiva relativamente preservata. Un altro studio dello stesso anno (Shamay-Tsoory et al., 2007a) rileva invece compromissioni in entrambe le forme, misurate tramite IRI e QMEE.

Nello stesso anno, lo studio condotto da Shamay-Tsoory e collaboratori (2007b) ha invece mostrato compromissioni sia nell'empatia affettiva che cognitiva, rispetto ai controlli sani, misurate rispettivamente con QMEE (*Empathic Concern* e *Personal Distress*) e IRI (*Perspective-Taking* e *Fantasy*). Penn e collaboratori hanno riscontrato un deficit nel perspective-taking (Penn et al., 1997).

Moltissimi studi in letteratura hanno fornito prove sull'esistenza di un deficit specifico a carico della teoria della mente nella schizofrenia.

Il primo ad indagare il rapporto tra tale patologia e la teoria della mente è stato Frith (1992). Secondo questo autore alcuni dei sintomi della schizofrenia, come il ritiro e la disfunzione sociale, potrebbero essere spiegati proprio dalla presenza di un difetto di mentalizzazione, in analogia con quanto proposto per l'autismo; con la differenza che, mentre nel caso dell'autismo il deficit è presente sin dalla nascita, e quindi la capacità di mentalizzazione non sarà mai pienamente operativa, nel caso dei soggetti schizofrenici, il deficit coinvolge il breakdown di tale capacità inizialmente intatta, sebbene essi possano aver mostrato segni di anomalie sociali durante l'infanzia.

Frith sostiene che: “le persone autistiche non abbiano mai avuto la consapevolezza del fatto che gli altri posseggono la capacità di pensare. Lo schizofrenico sa bene che gli altri hanno questa facoltà, ma ha perduto la capacità di inferire sugli altrui contenuti di pensiero, sulle loro convinzioni e sulle intenzioni. Avranno comunque a disposizione rituali e comportamenti routinari per interagire con gli altri che non richiedono inferenze sugli stati mentali”.

Gli studi di Baron-Cohen, Leslie e Frith degli anni Ottanta evidenziarono le prestazioni scadenti dei bambini autistici, confrontati a bambini normali di età anagrafica e mentale inferiore, al test di falsa credenza “*Sally & Ann Test*” (Wimmer & Perner, 1983), risultato successivamente confermato (Leslie e Frith, 1988) anche facendo uso di materiale non verbale (Baron-Cohen, Leslie e Frith, 1986). Ne segue che il deficit, specifico dell'autismo, della comprensione di credenze in quanto cause psicologiche del comportamento non sia riconducibile a difficoltà linguistiche, ignoranza della causalità o incapacità di sequenziamento (Baron-Cohen, 1995). Per quanto concerne l'autismo, un'ipotesi suggestiva che spieghi l'inesistenza di una teoria della mente, in questa patologia, è che i bambini autistici non sviluppino affatto o sviluppino in modo assai anomalo questa capacità. Alla base di questo disordine così severo vi sarebbe, per usare le parole di Janet Astington (1994), “la non-scoperta della mente” (“the undiscovered mind”). Sia l'incapacità di attuare e comprendere giochi di finzione che l'incapacità di attribuire stati mentali agli altri e di riconoscere le false credenze possono essere considerate risultanti al mancato sviluppo di quel meccanismo

meta-rappresentazionale che sottostà alla costruzione di una teoria della mente (Camaioni, 1995).

Frith (1992) afferma che il deficit di teoria della mente può spiegare tre gruppi di sintomi della schizofrenia: i disturbi dell'azione volontaria (difficoltà nello sperimentare il proprio comportamento come il risultato delle proprie intenzioni); i disturbi nel self monitoring (deliri di controllo, allucinazioni uditive quali voci commentanti); i disturbi nel monitoraggio dei pensieri e delle intenzioni altrui (deliri di riferimento e di persecuzione).

Sulla base di questo modello Frith (1992) sostiene di poter prevedere il grado di compromissione della teoria della mente a seconda del tipo di sintomi prevalenti nel paziente:

1. soggetti in cui prevalgono disorganizzazione comportamentale e sintomi negativi saranno completamente incapaci di attribuire stati mentali;
2. soggetti con sintomi paranoidi avranno una prestazione a compiti ToM peggiore rispetto ai controlli sani data la loro difficoltà nel monitorare accuratamente le intenzioni altrui;
3. soggetti con sintomi passivi ed in remissione avranno una performance nella norma poiché la loro capacità di rappresentare gli stati mentali altrui sarà abbastanza conservata (Pickup & Frith, 2001).

In contrasto con il modello proposto da Frith, secondo Hardy-Baylé (1994) nella schizofrenia la compromissione a carico della teoria della mente sarebbe dovuta ad un deficit delle funzioni esecutive in particolare di pianificazione. Nello specifico, la performance a compiti di ToM di pazienti che presentano disorganizzazione del pensiero, del linguaggio e delle abilità di comunicazione (Andreasen, 1986) dovrebbe risultare deficitaria non solo perché questi soggetti non sono in grado di monitorare le proprie azioni, ma anche perché rappresentano in maniera inadeguata gli stati mentali altrui e non sono in grado di integrare le informazioni provenienti dal contesto (Hardy-Baylé et al., 2003).

Un interessante modello alternativo è stato presentato da Abu-Akel (1999), il quale sostiene che alcuni pazienti con sintomi positivi potrebbero avere una "iper-Teoria della Mente": il delirio non sarebbe altro che il riflesso di una iperattribuzione di intenzioni sia a sé che agli altri.

Anche secondo Walston (Walston et al., 2000) in alcuni pazienti con schizofrenia la capacità di ToM non sarebbe compromessa in senso deficitario in quanto un'intatta capacità di attribuire stati mentali agli altri costituirebbe un prerequisito per lo sviluppo di deliri di persecuzione.

Se si passa in rassegna la letteratura scientifica inerente le performance di pazienti schizofrenici a compiti di teoria della mente si osservano risultati controversi circa la loro capacità di risoluzione di paradigmi semplici e complessi che valutano la ToM.

Shamay-Tsoory e collaboratori (2007) hanno ipotizzato che tale discordanza fosse dovuta al fatto che i compiti sottoposti ai pazienti nei diversi studi coinvolgono processi differenti. Infatti, mentre i paradigmi sulle false credenze richiedono che il soggetto sia in grado di comprendere cognitivamente che le informazioni possedute circa un determinato evento sono differenti da quelle che ha il suo interlocutore, i compiti di faux pas e di ironia richiedono anche la comprensione dello stato emotivo dell'interlocutore. Per poter capire che è stata commessa una gaffe, il soggetto deve essere in grado di rappresentarsi sia lo stato mentale riguardo al fatto che la persona che sta dicendo qualcosa non sa di non doverla dire sia che l'interlocutore si sente offeso o ferito da quanto detto.

## **2 EVENTI DI VITA STRESSANTI**

### **2.1 Eventi di vita, stress e salute**

Stress letteralmente significa: "Sforzo, spinta, tensione, peso, fatica". È un termine ancora oggi alla ricerca di una sua chiara ed univoca definizione, inoltre spesso questo concetto viene studiato come un costrutto psicologico, mentre nei paragrafi successivi verrà visto anche da una prospettiva biologica.

Se è chiara la natura stressante di molti eventi clinici, in campo medico, chirurgico e traumatologico, lo stress è lontano dall'essere definito con chiarezza sia nella sua natura sia nel suo impatto sull'uomo. Possiamo comunque parlare di stress in termini di una condizione psicologica nella quale l'individuo percepisce cambiamenti relativi al suo benessere come soverchianti le proprie abilità e risorse di coping (Kelley, 1990). Questa condizione è necessaria per una migliore performance nel momento in cui permette di

mobilitare risorse emotive e cognitive atte ad affrontare sfide psicologiche e non. Qualora lo stress sia prolungato, superando una certa soglia, potrebbe aumentare il rischio di futuri problemi non solo mentali ma anche fisici. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra il verificarsi di specifici eventi di vita e una maggiore incidenza di determinate patologie. In particolare, sono state prese in considerazione situazioni gravi come la morte del coniuge, il divorzio, la perdita o l'allontanamento dei genitori in età infantile. Dai risultati è emersa una mortalità sette volte maggiore in giovani vedovi di entrambi i sessi (Kraus & Lilienfeld, 1959), una maggiore incidenza di malattie come il cancro (Ernster et al., 1979) e malattie infettive (Lynch, 1977) negli individui separati e divorziati rispetto ai coniugati (Somers, 1979; Verbrugge, 1979), una maggiore incidenza d'infezioni in bambini in orfanotrofio (Bakwin, 1942) e un'aumentata morbilità e mortalità in bambini istituzionalizzati (Spitz, 1945; Spitz, 1946). Inoltre è stata ipotizzata una possibile influenza delle risposte mentali reattive ad eventi di vita stressanti sul sistema immunitario, mediante i diversi assi neuroendocrini e il conseguente sviluppo di determinate patologie: dalle malattie infettive, a quelle autoimmuni, ai tumori.

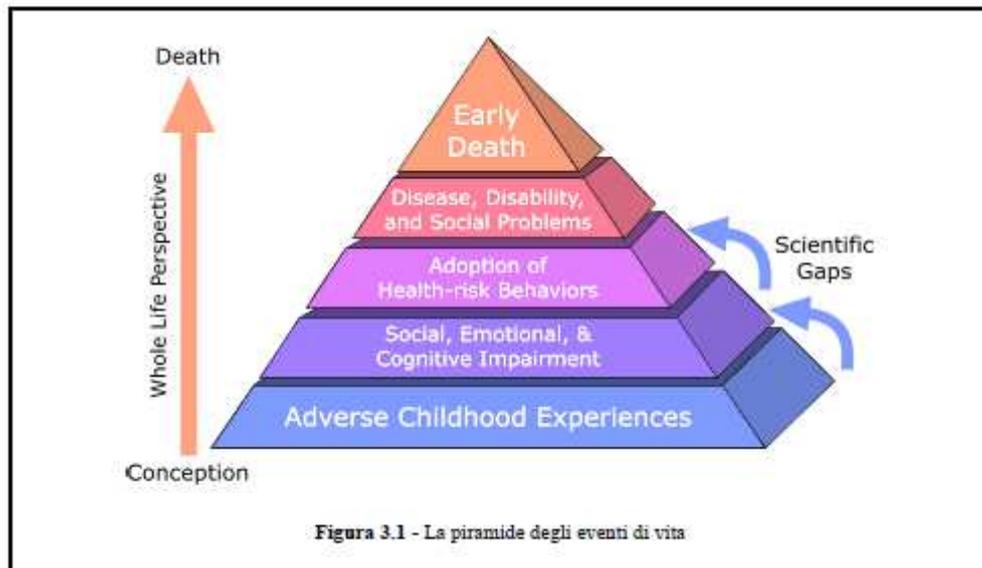
In particolare, è stata riscontrata una riduzione della risposta ai mitogeni in persone che hanno subito la perdita del coniuge (Bartrop et al., 1997; Schleifer et al., 1983), più basse concentrazioni di cellule NK4, minori concentrazioni di linfociti T-helper ed una minore risposta ai mitogeni in donne separate rispetto alle coniugate (Kiecolt-Glaser, Fisher et al., 1987). Gli stessi risultati sono stati riscontrati anche a seguito di altre situazioni stressanti (Dorian et al., 1982; Jemmott et al., 1983; Garner et al., 1984; Kiecolt-Glaser et al., 1987), ad esempio la malattia di un parente stretto e l'essere sottoposti ad un esame.

L'ultimo decennio ha testimoniato un crescente interesse verso gli eventi di vita stressanti nell'infanzia (ACE), tra i quali non solo abusi ma anche neglect, disfunzionalità dell'ambiente domestico o perdita di un genitore. In realtà, la disregolazione del sistema biologico che presiede alla modulazione dello stress può presentarsi anche nel periodo intrauterino o nell'infanzia (momenti ritenuti cruciali per il normale sviluppo del sistema stesso) in risposta ad una sua attivazione eccessiva e ripetuta; in questo caso si parla di teoria del carico allostatico (McEwen & Stellar, 1993), secondo la quale ripetute situazioni stressanti nell'ambiente in cui il bambino si

trova a crescere possono influire negativamente sui processi omeostatici di base che sono centrali per il mantenimento della salute. A conferma di questa ipotesi, diverse review sugli ACE hanno mostrato che l'abuso o anche le malattie dei genitori, sono associati con molti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, come il tabagismo o l'abuso di alcol. Un interessante studio di Felitti (2004) ha valutato la relazione tra eventi di vita stressanti nell'infanzia e il rischio di sviluppare un'ischemia al cuore (IHD). È stata trovata una relazione dose-riposta tra gli ACE e IHD, in particolare, i fattori psicologici risultano essere più importanti dei tradizionali fattori di rischio nel mediare la relazione tra gli ACE e la probabilità di una patologia cardiaca. In altri studi si evince che la depressione è un fattore di rischio di mortalità in seguito all'infarto del miocardio indipendentemente dalla gravità della malattia (Musselman & Nemeroff, 2000). Una possibile spiegazione di questi legami è che le situazioni stressogene possano influenzare negativamente lo sviluppo del cervello e il benessere psico-fisico. La catena di eventi inizia con l'esposizione durante l'infanzia ad abusi, neglect, maltrattamenti che conducono a stati affettivi negativi, depressione, rabbia e ostilità e successivamente a condotte come tabagismo, abuso d'alcol e droghe, comportamenti alimentari scorretti e comportamenti sessuali promiscui. Tali abitudini possono essere consapevolmente o inconsapevolmente usate come strategia di coping per affrontare e superare le conseguenze dovute ad abuso, violenze o altre forme di disfunzionalità dell'ambiente domestico. Infatti, molteplici studi confermano che alti livelli d'esposizione ad esperienze negative infantili sono associati nei bambini ad ansia, rabbia e depressione in età adulta.

Un altro studio condotto in tale direzione è l'Adverse Childhood Experiences Study. I dati analizzati nell'ACE Study sono stati acquisiti tra il 1995 e il 1997 da un campione costituito da 17337 soggetti maggiorenni dell'area di San Diego, sottoposti ad una valutazione medica standardizzata completa (raccolta di dati demografici, anamnestici, fisiopatologici e familiari, esame obiettivo e valutazione dei risultati degli esami di laboratorio). Sono state studiate sette categorie di esperienze infantili avverse: psicologiche, fisiche, abuso sessuale, violenza contro le madri, vivere con membri della famiglia che abusano di sostanze o mentalmente malati, che si sono suicidati o che sono stati in prigione. Il numero di categorie di queste esperienze infantili avverse sono state poi comparate con misure di comportamento adulto a rischio, stato di salute e malattia.

Successivamente è stata utilizzata l'analisi logistica per aggiustare gli effetti dei fattori demografici sull'associazione tra il numero cumulativo di categorie di vulnerabilità infantile e i fattori di rischio per le cause principali di morte nella vita adulta. La struttura concettuale dello studio è rappresentata dalla Piramide ACE (Figura 3.1).



Ogni strato della piramide rappresenta la modalità con cui le esperienze avverse nell'infanzia influenzano la salute nel corso dell'intera vita e lo spazio esistente tra ogni strato corrisponde al gap scientifico nella conoscenza delle relazioni esistenti tra un livello e il successivo.

I risultati dimostrano che l'esposizione ad un maggior numero di categorie d'eventi abusanti nell'infanzia:

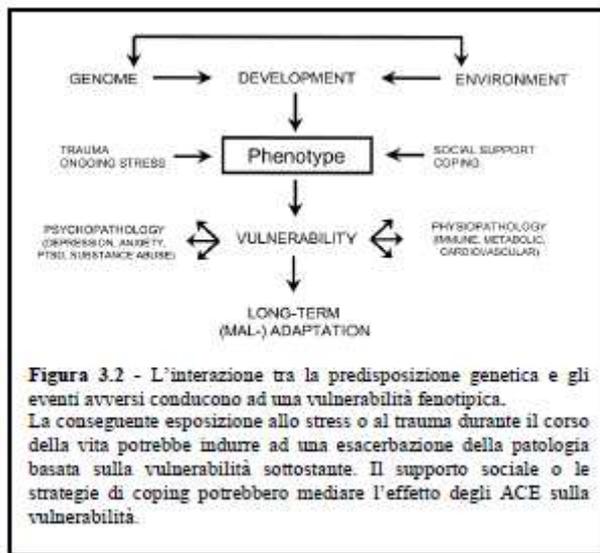
- correla direttamente con ognuno dei 10 fattori di rischio per le principali cause di mortalità precoce considerati (dove per fattori di rischio si considerano tabagismo, obesità severa ( $BMI \geq 35$ ), inattività fisica, umore depresso, tentativi di suicidio, alcolismo, uso di sostanze stupefacenti, di droghe iniettive, numero di partner sessuali nell'intera vita ( $\geq 50$ ) e storia di malattie a trasmissione sessuale).
- aumenta soprattutto il rischio di sviluppare alcolismo, abuso di sostanze depressione e tentativi di suicidio (da 4 a 12 volte maggiore) e in minor misura anche quello di tabagismo, comportamenti sessuali a rischio e di contrarre malattie sessualmente trasmissibili (da 2 a 4 volte);

- correla direttamente con le seguenti condizioni di malattia: malattia ischemica cardiaca, neoplasia, bronchiti croniche o enfisema, storia d'epatiti, fratture ossee, scarse condizioni di salute auto riferite.

Infine, è importante sottolineare che la vulnerabilità allo stress e alla malattia non è sicuramente determinata solo da eventi ambientali, come gli ACE, ma vi è un contributo anche di fattori genetici (Francis et al., 1999). Così, la concatenazione di componenti genetiche, eventi avversi, infantili e non, potrebbe determinare la risposta individuale allo stress e la manifestazione di disturbi psichiatrici, che saranno presi in esame nei paragrafi successivi. Ad esempio, uno dei primi studi in questa direzione ha mostrato

che in una coorte di gemelli separati dalla nascita la depressione maggiore insorgeva in funzione di una predisposizione genetica congiuntamente a traumi infantili e situazioni stressogene recenti (Kendler et al., 1993).

L'ipotesi potrebbe essere che gli ACE —formino una preesistente vulnerabilità genetica allo stress e alla malattia, determinando un fenotipo stabile, con un certo rischio di



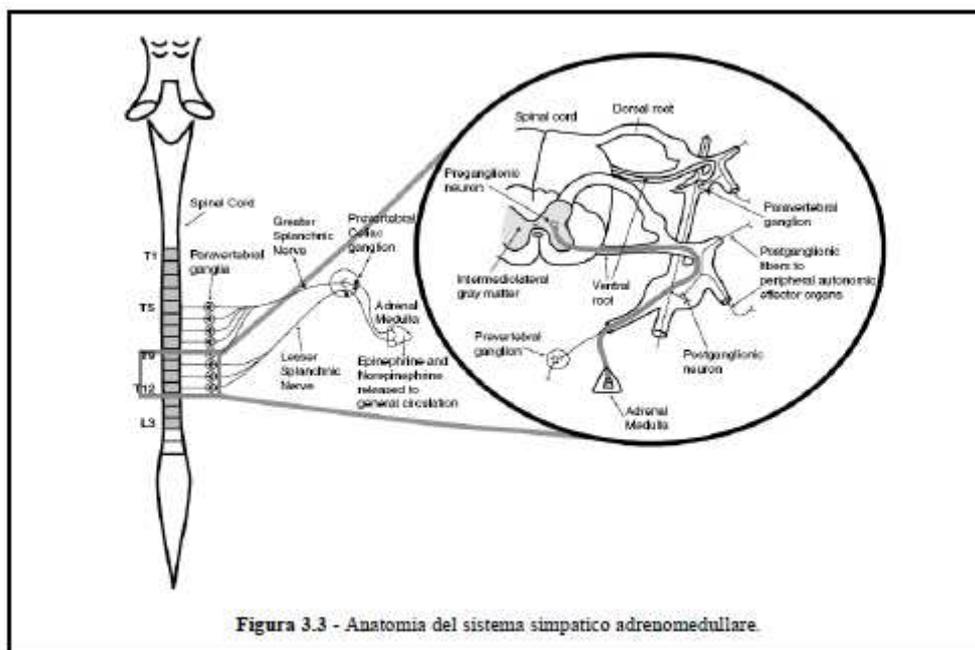
sviluppare sindromi in risposta a future esposizioni allo stress (Nemeroff, 1999) (Figura 3.2).

## 2.2 Correlati biologici della risposta allo stress

Dal capitolo precedente è emerso che la vulnerabilità alle manifestazioni psicopatologiche possa essere influenzata da fattori genetici. Ma non solo; infatti, anche il sistema nervoso autonomo e quello endocrino lavorano in concerto in presenza di uno stimolo minaccioso. Per cui, la modulazione della risposta allo stress è dovuta all'interazione di questi sistemi che verranno visti ora nel dettaglio.

- Sistema simpatico adrenomedullare. Questo è un componente del sistema nervoso simpatico, i cui corpi cellulari (neuroni pregangliari) sono localizzati a

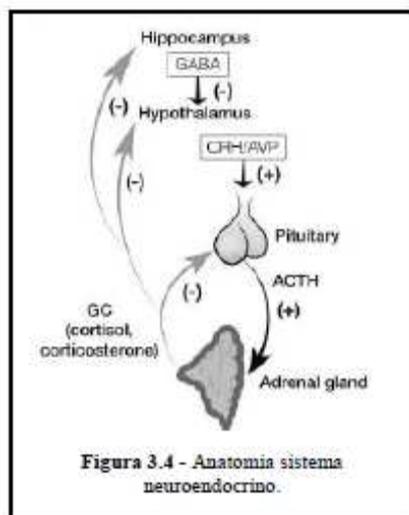
livello della sostanza grigia intermediolaterale ed escono dal midollo spinale tramite la radice ventrale dei segmenti spinali T1-L2 formando sinapsi colinergiche che stimolano le cromaffine (Figura 3.3).



Quest'ultime sono cellule neuroendocrine localizzate nel midollo delle ghiandole surrenali e in altri gangli del sistema nervoso simpatico. Sono anche coinvolte nella conversione da parte dell'enzima dopamina idrossilasi in noradrenalina. Tali cellule quando vengono stimolate sintetizzano le catecolamine, come l'epinefrina e la norepinefrina (NE). Quest'ultima è il primo sistema di allarme che contribuisce all'aumento della risposta autonoma e neuroendocrina dello stress, inclusa l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Infatti, la NE provoca un aumento dell'intensità e della frequenza del battito cardiaco, della pressione sanguigna, del flusso sanguigno ai muscoli e al cervello, e un rilascio di glucosio da parte del fegato come fonte di energia che il corpo può utilizzare immediatamente. Contemporaneamente si assiste ad un aumento della frequenza respiratoria, un aumento dell'estensione delle vie aeree e una diminuzione dell'attività digestiva. Tali reazioni hanno lo scopo di permettere ad una maggiore quantità di ossigeno di raggiungere i muscoli, il cuore e il cervello. Questa risposta è meglio conosciuta come fight or flight.

- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In risposta ad uno stress acuto, immaginario o reale, viene sintetizzato l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH), in prevalenza

dalla componente parvicellulare del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, e l'argininvasopressina (AVP) prodotta dalla porzione magnocellulare dello stesso nucleo ipotalamico. In conseguenza questi ormoni stimolano la sintesi e la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dall'ipofisi anteriore. A sua volta, il rilascio di ACTH elicit la secrezione degli ormoni glucorticoidi a partire dalla corticale del surrene. I glucorticoidi, tra cui nell'uomo il cortisolo e nel roditore il corticosterone, hanno la funzione di aumentare il glucosio nel flusso ematico, di accelerare il catabolismo proteico e hanno anche un'azione antinfiammatoria. Questi ormoni sono gli effettori finali dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e rappresentano la chiave regolatrice nel mantenimento dell'attività basale di questo sistema e nel terminare la risposta neuroendocrina allo stress. I glucorticoidi tramite feedback negativi a livello



dell'ipofisi, dell'ippocampo e dell'ipotalamo inibiscono e controllano il rilascio di ACTH e CRF (Figura 3.4).

Un importante fattore patogenetico delle sindromi depressive sembra essere l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Questa condizione potrebbe essere determinata da difetti nei meccanismi di feed-back negativo che regolano l'attività dell'asse, probabilmente correlati ad una ridotta sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi.

In particolare, tali ormoni esercitano i loro effetti attraverso due tipi di recettori citoplasmatici che sembrano avere funzioni complementari: i recettori mineralcorticoidi (MR), localizzati principalmente nell'ippocampo, e i recettori glucorticoidi (GR), largamente distribuiti nella corticale del surrene. I recettori GR danneggiano la plasticità neuronale, i processi coinvolti nell'apprendimento e nella memoria come si evince dal loro impatto sui neuroni ippocampali. Se gli MR facilitano la disponibilità del glucosio cerebrale, gli GR, invece, ne inibiscono l'uso, mettendo così in pericolo la sopravvivenza della cellula. Infatti, dati sperimentali, come studi sui primati, mostrano che valori elevati di cortisolo hanno effetti tossici a livello ippocampale. Ma anche dalla clinica vi sono dati che confermano questo dato. Il morbo di Cushing è una disabilità infantile che comporta lesioni cerebrali che impediscono il corretto sviluppo intellettuale.

Questa condizione è causata da un'ipercortisolemia che determina una riduzione in cm<sup>3</sup> del volume ippocampale. Quando questi pazienti vengono curati riportando i valori di cortisolo nei valori normali si osserva una crescita ippocampale e di conseguenza un miglioramento delle funzioni cognitive.

- Fattori genetici. Recenti studi suggeriscono che la predisposizione genetica interagisce con varianti ambientali, come gli ACE, contribuendo alla patologia adulta. Diverse ricerche dimostrano che la presenza della variante dell'allele corto promotore della serotonina, 5-HTTLPR, è responsabile di una minore attività serotonergica e aumenta il rischio di depressione in presenza di un evento stressogeno (Caspi et al. 2003). Questo polimorfismo potrebbe impattare sulla —risposta emotiva□ allo stress e aumentare il rischio di sviluppare una psicopatologia conseguentemente ad un maltrattamento nell'età infantile (Sjoberg et al., 2006). Altri polimorfismi sono stati associati a condizioni psichiatriche. Ad esempio il polimorfismo del brain derived neurotrophic factor (BDNF) in combinazione con gli ACE aumenta la probabilità di sviluppare depressione nei bambini e anche nella popolazione adulta. Mentre i geni che regolano l'affinità del recettore per il cortisolo (FKBP5) sono implicati nello sviluppo del disturbo posttraumatico da stress (PTSD) e sembrano interagire con l'abuso infantile nel predire il rischio di questa psicopatologia nell'infanzia (Binder et al., 2008).

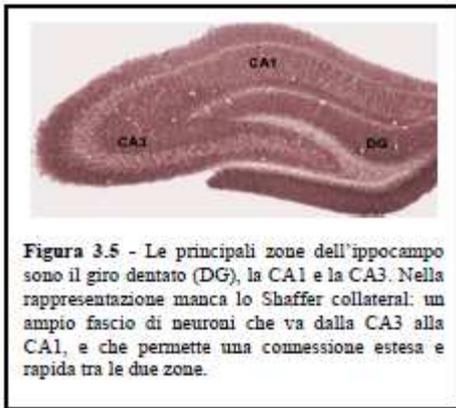
Quindi, concludendo, le differenze relative ai geni associati allo stress modulano l'effetto degli eventi avversi precoci sui sistemi neurobiologici coinvolti, alterando il rischio di sviluppare determinate condizioni psichiatriche nell'età adulta.

### **2.3 Eventi di vita e psicopatologia**

C'è una considerevole evidenza epidemiologica che gli eventi di vita precoci siano associati a determinati disturbi psicopatologici in età adulta (Cohen et al., 2006). Uno dei primi studi volto ad indagare tale relazione ha trovato un aumento di quattro volte superiore nel rischio di sviluppare una depressione nei soggetti con molteplici esperienze di vita avverse (Felitti et al., 1998). Edwards et al. (2003) in un uno studio con 8.667 partecipanti riportano una relazione dose-risposta tra il numero di ACE e

problemi di salute mentale nell'età adulta. Nella stessa popolazione è stato trovato anche un effetto degli eventi precoci sul numero di episodi depressivi (Chapman et al., 2004). Inoltre, l'esperienza di neglect, abuso o perdita di un genitore, aumenta, da due a cinque volte, il rischio di un tentato suicidio nell'infanzia, adolescenza e nell'età adulta (Dube et al., 2001). Anche gli studi gemellari confermano questi dati (Kendler et al. 1993). Queste evidenze sono complementari con gli studi pionieristici di Brown et al. (1994) che furono i primi a dimostrare, in una coorte di più di 1900 donne provenienti da reparti di medicina interna, come gli abusi infantili fossero associati ad un aumento di sintomi depressivi e ansiosi. Un ulteriore dato interessante relativo alla popolazione psichiatrica con depressione riguarda la sensibilizzazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovuta ad una esposizione precoce ad eventi avversi. Infatti, studi che hanno indotto in laboratorio stress psicosociali dimostrano che le donne abusate da bambine, con o senza una depressione, esibiscono un marcato aumento nel plasma di ACTH (Hein et al., 2000). Per indagare il meccanismo di questa vulnerabilità neuroendocrina allo stress, altri studi hanno usato il test di simulazione del CRH che permette di stimolare il rilascio di ACTH a partire dall'ipofisi anteriore. Le donne abusate con depressione mostrano un aumento del ACTH in risposta al CRH esogeno, che è una delle caratteristiche principali della depressione. L'ipotesi sottostante a questi studi è che gli eventi di vita avversi siano associati ad una sensibilizzazione dei circuiti neuronali del CRH, dando come risultato un'elevata secrezione di CRH quando queste donne sono stressate. Parallelamente a questi risultati, è stata trovata anche un'elevata secrezione di NE nelle donne con PTSD e con elevati livelli di ACE. Inoltre, sempre in questa popolazione, durante l'induzione dello stress, sono state osservate un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, situazione che si verifica anche quando ai soggetti viene chiesto di immaginare mentalmente l'esperienze d'abuso, così suggerendo un'attività autonoma elevata.

Una regione cerebrale che è influenzata da alterazioni del sistema neuroendocrino è l'ippocampo. Infatti quest'ultimo, che è una delle regioni più plastiche del cervello, è coinvolto nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ma anche nella memoria esplicita e negli aspetti contestuali del condizionamento alla paura. Lo stress e una sovraesposizione a glucorticoidi hanno effetti differenti sui neuroni ippocampali, in particolare sulla regione CA3, inclusa una perdita delle spine dendritiche e una



**Figura 3.5** - Le principali zone dell'ippocampo sono il giro dentato (DG), la CA1 e la CA3. Nella rappresentazione manca lo Shaffer collateral: un ampio fascio di neuroni che va dalla CA3 alla CA1, e che permette una connessione estesa e rapida tra le due zone.

compromissione della neurogenesi (Fucs et al., 2002) (Figura 3.5). Una riduzione di questa regione è stata riscontrata sia in pazienti con depressione sia con PTSD (Sheline et al., 1996). Dato che i risultati relativi ai pazienti con disturbo post traumatico da stress sono contrastanti, sono stati confrontati questi soggetti con e senza traumi infantili, trovando una

riduzione ippocampale soltanto in coloro che avevano esperito situazioni stressogene nell'infanzia. Questo risultato potrebbe far ipotizzare che un ripetuto aumento di secrezione di cortisolo, in presenza degli ACE, contribuisca ad una perdita delle cellule ippocampali e ad un deficit nei processi di neurogenesi nel giro dentato, che potrebbe disinibire la secrezione e quindi anche i meccanismi a feedback negativo del cortisolo.

Se molte ricerche sono volte ad indagare la relazione tra gli stress infantili e la psicopatologia, poche, invece, hanno esaminato l'universalità degli eventi precoci avversi negli adulti sani. Lo studio di Cohen (2006) et al. esamina la co-occorrenza di specifici ACE e la loro relazione con l'esperienza emotiva in un campione internazionale di adulti senza psicopatologia. I risultati provano che gli eventi avversi infantili sono largamente diffusi nelle nazioni sviluppate dei continenti presi in considerazione nello studio (Nord America, Australia, Europa); precisamente, un terzo della popolazione riporta di avere almeno tre ACE, in questo caso valutati con un questionario autosomministrato. Alla luce dell'associazione tra traumi infantili e gli outcome fisici e psicologici, questi risultati potrebbero avere molteplici implicazioni. In primo luogo, potrebbe essere che gli ACE siano una componente naturale dell'esperienza infantile nei paesi occidentali. Questo potrebbe essere dovuto a una particolarità della cultura occidentale (come il minor contatto con la famiglia allargata, un marginale coinvolgimento nella comunità o un aumento dei divorzi o aumento delle famiglie in cui entrambi i genitori lavorano) o più semplicemente questi eventi fanno parte dell'esperienza umana. Un'altra possibilità potrebbe essere che gli ACE siano così "normali" da non dover neanche essere etichettati come stressor, anche se l'associazione tra eventi avversi e sintomi sub-clinici di esperienze emotive stressanti suggerisce che queste situazioni abbiano delle conseguenze negli individui sani. Cohen

et al. ipotizzano che le conseguenze degli eventi avversi non siano importanti solo per lo sviluppo di una psicopatologia ma contribuiscano anche alla comprensione della gamma di esperienze emotive “normali”. Questo studio ha preso in considerazione anche i vari tipi di stress, come gli abusi, il neglect o le catastrofi naturali, ed è emerso che questi ultimi erano meno associati con l’esperienza emotiva stressante. Probabilmente questo risultato riflette il fatto che alcuni eventi siano più dannosi, rispetto ad altri, per lo sviluppo emotivo. Infine, un ultimo dato interessante di questo lavoro riguarda il probabile effetto cumulativo degli ACE nel contribuire allo sviluppo di una psicopatologia. Infatti, è emerso che la gravità dell’esperienze emotive stressanti era correlata con il numero totale di eventi traumatici riportati. Ciò avvalorava l’ipotesi secondo cui il rischio di sviluppare una malattia psichiatrica o presentare sintomi sub-clinici sia in funzione di un effetto cumulativo degli ACE che a sua volta contribuisce ad una sensibilizzazione allo stress cronico.

Molta attenzione nella letteratura è stata spesa per comprendere il potenziale ruolo degli eventi avversi precoci anche nello sviluppo dei disturbi di personalità (PD). Perry (1988) ha trovato che i pazienti con disturbo borderline di personalità (BPD) esperiscono numerosi eventi stressanti, accompagnati da depressione. Kelly et al. (2000) mostrano una relazione diretta tra il funzionamento e il suicidio; i soggetti con BPD che hanno un basso livello di adattamento hanno una probabilità sedici volte maggiore di tentare il suicidio rispetto ai pazienti con depressione. Anche se gli eventi non risultano essere predittivi dei tentativi di suicidio, è molto probabile che contribuiscano ai bassi livelli di funzionamento sociale. Per cui, gli effetti degli ACE potrebbero giocare un ruolo significativo sul funzionamento psicosociale anche nei pazienti con disturbi di personalità ed essere determinanti per la richiesta di trattamento.

#### **2.4 Eventi di vita e schizofrenia**

Dalla ricerca epidemiologica emerge che gli eventi di vita influenzano la salute mentale. Nel caso dei disturbi psicotici, correlazioni con un’esposizione continuativa agli ACE sono state riportate per l’esordio di schizofrenia e per indicatori di outcome peggiori. Lo studio di Rosenberg et al. (2007) valuta la relazione tra eventi precoci nell’infanzia e gli outcome funzionali e clinici negli adulti affetti da schizofrenia. I risultati hanno mostrato che la prevalenza degli ACE fosse maggiore tra la popolazione

clinica rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, lo stress infantile rappresenta un fattore di rischio tra gli schizofrenici per ulteriori sintomi psichiatrici (pensieri suicidari, ospedalizzazione e disturbo post traumatico da stress) e fisici (HIV), abuso di sostanze e funzionamento sociale (essere senza tetto o coinvolgimento nella giustizia criminale). Questi risultati estendono quelli trovati nella popolazione generale suggerendo che gli ACE contribuiscano ad uno stato di salute, fisica e mentale, e ad un funzionamento peggiore nella popolazione schizofrenica.

Per quanto concerne gli abusi infantili e le diagnosi cliniche, dall'epidemiologia si evince che situazioni di abuso sia sessuale sia fisico, siano significativamente correlate alle psicosi in generale e alla schizofrenia in particolare. Ad esempio, la sottoscala della schizofrenia del Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) è stata trovata estremamente elevata in quei soggetti che hanno avuto un trauma nell'infanzia come un incesto. Donne con una malattia mentale cronica che sono state abusate hanno punteggi più alti rispetto a quelle non abusate anche alla Beliefs and Feelings Scale che misura i sintomi psicotici. Mentre nello studio di Friedman (2002) tra pazienti schizofreniche donne il 78% ha esperito abusi sessuali, una percentuale maggiore rispetto a coloro che soffrivano di un disturbo di panico (26%), d'ansia (30%) e depressione maggiore (42%). Uno studio di Cannon di oltre mille persone mostra che coloro che avevano rapporti con le madri caratterizzati da acredine, freddezza e assenza di supporto, avevano una maggiore probabilità di ricevere una diagnosi di schizofrenia piuttosto che un disturbo dell'umore o d'ansia (Cannon et al., 2002). Se invece consideriamo lo spettro schizofrenico, un interessante lavoro di Berenbarum (2003) mostra che coloro che sono stati vittime di almeno un incidente traumatico durante l'infanzia hanno un maggior numero di sintomi schizotipici rispetto ai controlli. Questi sintomi sono associati con tutte le misure del maltrattamento infantile valutato (per esempio l'abuso fisico, sessuale e il neglect), e alcune di queste relazioni sono particolarmente significative come quella tra il neglect e i sintomi psicotici. Anche tutte le misure di disfunzione psicologica (come depressione, dissociazione e difficoltà a identificare i sentimenti) sono associate ai sintomi schizotipici e agli eventi traumatici precoci. Inoltre, per valutare l'associazione tra le variabili esaminate nello studio, è stato usato un modello di equazione strutturale dal quale è emerso che il neglect, e non i vari tipi di abuso predicono le disfunzioni psicologiche e che entrambe a loro volta predicono il

disturbo di personalità schizotipica. Quindi, le disfunzioni psicologiche sembrano essere dei mediatori del collegamento tra neglect e disturbo schizotipico. Il lavoro di Holowka conferma questi dati, mostrando che in un campione di adulti con schizofrenia l'85% ha sofferto di qualche forma di maltrattamento. Ross et al. (1992) mostrano che in una comunità di pazienti con almeno tre sintomi caratteristici della sindrome schizofrenica il 46% ha subito un abuso, sessuale o fisico. Lo stesso autore trova che in un campione di pazienti affetti da schizofrenia coloro che hanno subito un maltrattamento hanno una maggiore sintomatologia positiva rispetto ai pazienti non abusati.

In realtà, a causa della natura eterogenea della schizofrenia molti ricercatori hanno preferito focalizzarsi sulla comprensione dell'origine di sintomi psicotici precisi. Ad esempio, è stata osservata una forte relazione tra gli ACE e le allucinazioni, che sembra attraversare varie categorie diagnostiche. Hammersley (2003) trova che i bipolari adulti con storie di abuso hanno una probabilità maggiore di avere allucinazioni uditive, ma non visive, e di sentire voci commentanti. L'esperienza di allucinazione uditiva è stata associata anche ad una iperprotezione paterna (come l'essere intrusivi e controllanti) e a un basso livello di cure paterne (Offen et al., 2003). Uno studio tedesco su pazienti schizofrenici trova che l'esordio delle allucinazioni uditive era preceduto da un evento traumatico (Honig et al., 1998).

Per quanto riguarda i deliri, è stato trovato che pazienti psicotici con storie di incesto avevano una maggiore probabilità di esperire un delirio con contenuto sessuale. Alcuni studi hanno mostrato una relazione tra disturbo bipolare e allucinazione, ma non con i deliri (Hammersley et al., 2003). In un altro lavoro il 40% dei pazienti con storia di abuso ha esperito forme di deliri, confrontati con il 27% di quelli non abusati, ma questa relazione non era significativa (Read et al., 2003). Sempre nello stesso campione il 40% di soggetti con precedenti traumi mostra deliri paranoidi confrontati con coloro che non avevano subito abusi. Inoltre è stata trovata una relazione significativa tra deliri paranoidi e eventi infantili avversi in pazienti rispetto al gruppo di controllo. Infine, la letteratura non ha trovato differenze per quanto riguarda la sintomatologia negativa tra soggetti con o senza storia traumatiche. Uno studio recente suggerisce che i sintomi negativi potrebbero essere una reazione al trauma della psicosi e dell'ospedalizzazione (Harrison et al., 2004). Se la psicosi è una reazione agli eventi avversi infantili, ciò

permetterebbe di posizionare la psicosi stessa e l'ospedalizzazione come variabili mediatrici nella relazione tra l'abuso infantile e la sintomatologia negativa.

Diversi autori hanno cercato di spiegare la relazione tra gli ACE, lo sviluppo di un'esperienza psicotica e la diagnosi di schizofrenia. Ci sono diversi modi attraverso cui l'esperienze traumatiche contribuiscono ad una vulnerabilità per le psicosi tramite processi cognitivi e comportamentali. Ad esempio si è osservato che credenze negative relative al sé, al mondo e agli altri (io sono fragile, gli altri sono malvagi), scaturite da eventi traumatici precoci, sono associate a psicosi (Garety et al., 2001; Morrison 2005). È probabile che l'esperienza psicotica possa essere considerata come un fenomeno normale all'interno di un continuum nella popolazione generale e che gli ACE possano rappresentare la differenza tra pazienti e non pazienti (Honig et al., 2005). Inoltre, sembrerebbe che una valutazione negativa e catastrofica delle prime esperienze psicotiche sia più probabile nelle persone che hanno esperito un trauma precoce (Morrison et al., 2001). Per questo, molti teorici tendono a spiegare la relazione tra i traumi e in particolare con i sintomi positivi in termini di un'elevata sensibilità allo stress dovuta ad un'esposizione precoce cronica o grave a eventi avversi. Uno studio di 271 pazienti mostra che le due sottoscale della Brief Symptom Inventory maggiormente correlate agli abusi fisici e sessuali sono psicoticismo e sensibilità interpersonale.

Inoltre, un'elevata risposta allo stress è una caratteristica precipua della schizofrenia ed è considerata il core della vulnerabilità nel modello della diatesi dello stress. L'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene è la prima manifestazione di risposta allo stress. Ma i lavori di Walker e Diforio (1997) mostrano che la risposta allo stress non determina solo un rilascio maggiore di cortisolo ma anche della dopamina, che è il principale neurotrasmettitore coinvolto nella schizofrenia. Gli stessi autori si sono focalizzati sull'importanza di comprendere le cause della schizofrenia identificando le caratteristiche dei pazienti che predicano la risposta allo stress. Questa ipotesi è stata approfondita nell'articolo —The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a Traumagenic Neurodevelopmental Model□ (TN) nel quale si mostra che i bambini abusati da piccoli mostrano anomalie a livello del sistema neuroendocrino e dopaminergico. Heim suggerisce che queste modificazioni siano la risultante di ACE che contribuiscono alla diatesi della condizione psicopatologica nella vita adulta. Il modello TN, che integra paradigmi psicologici e biologici, documenta che le anomalie

neurologiche evidenziate nella schizofrenia sono le stesse che si riscontrano nei cervelli dei bambini traumatizzati, includendo: lesione ippocampale, atrofia, asimmetria cerebrale e allargamento dei ventricoli (Heim et al., 2000). Anche i sintomi cognitivi che risultano essere associati con tali alterazioni strutturali possono essere visti, secondo questo modello, come il prodotto di situazioni avverse precoci. I cambiamenti a livello endocrino, dopaminergico e ippocampale sembrano essere causati da stress prenatali nella madre (Huiznick, 2004) suggerendo che le anomalie cerebrali siano presenti fin dalla nascita e non geneticamente determinate. A questo proposito è importante ricordare che gli studi su bambini con rischio biologico di sviluppare schizofrenia mostrano che qualora vengano adottati in famiglie disfunzionali hanno una maggiore probabilità di avere una diagnosi psicotica, mentre quelli che vivono in una famiglia sana corrono lo stesso rischio della popolazione generale. Concludendo, il modello TN propone che uno stress se sufficientemente prolungato, grave o precoce, possa creare una vulnerabilità particolare per determinate condizioni psicopatologiche. Questa situazione contribuisce quindi a una iper-sensibilità agli stress in età adulta, con o senza una predisposizione genetica. Studi recenti hanno confermato che gli ACE possono rendere le persone più vulnerabili all'esordio di esperienze psicotiche attraverso un'aumentata reattività emotiva agli stressor (Myin-Germeys, 2003). Queste risposte ai traumi non sono irreversibili. Nemeroff ha mostrato in uno studio su roditori che in un ambiente arricchito e accudente alcune conseguenze neurobiologiche degli ACE erano reversibili. Studi di neuroimmagine hanno anche dimostrato che la psicoterapia può cambiare significativamente funzioni e strutture del cervello (Fuchs et al., 2004).

Un altro modello esempio di integrazione di fattori sociali, psicologici e biologici è quello di Kapur (2003). L'autore, nel suo lavoro "Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in Schizophrenia" esamina il ruolo della dopamina nel mediare la conversione della rappresentazione di uno stimolo esterno da neutrale ad attrattivo o avversivo. Nel modello di Kapur la sintomatologia positiva riflette un'esperienza diretta di una salienza aberrante di una rappresentazione interna. In questa cornice le allucinazioni sono una spiegazione cognitiva top-down che gli individui danno alle proprie esperienze caratterizzate da salienza aberrante per dare a queste un senso. Dal momento che questi sintomi sono costruiti dagli individui, sono caratterizzati da temi psicodinamici specifici

per ogni singolo soggetto e dipendono anche dal contesto culturale. Secondo questa teoria, benché la salienza aberrante giochi un ruolo determinante nelle psicosi e in particolare nella schizofrenia, vengono comunque considerati altri fattori come i deficit del neurosviluppo e cognitivi che si manifestano prima dell'alterazione del sistema dopaminergico e che sono stati presi in considerazione anche nel modello TN. Quest'ultimo ha dimostrato che gli ACE possono causare una disregolazione dopaminergica comune ai pazienti con schizofrenia che potrebbe costituire la base biologica per la teoria di Kapur della salienza aberrante delle allucinazioni e dei deliri.

### **2.5 “Risky families”, competenze sociali ed emozioni**

Come si è dimostrato nei paragrafi precedenti gli eventi di vita possono influenzare lo sviluppo sia fisico che mentale degli individui. In questo elaborato circoscriveremo il campo d'osservazione ai risky families (RF), termine che si riferisce alla mancata protezione familiare, caratterizzata da un conflitto palese e da aggressione; da uno stile di interazione anaffettivo e freddo piuttosto che da neglect. Tali situazioni compromettono le capacità di regolazione dell'emozioni e di controllo degli stimoli nocivi. Infatti, numerosi studi mostrano che già nei bambini molto piccoli comincia a svilupparsi una certa capacità di monitorare l'ambiente e di rilevare le potenziali minacce (Repetti et al., 2002). Circuiti che coinvolgono l'amigdala si attivano ogni qualvolta si presenta nell'ambiente qualche elemento nuovo o inaspettato, specialmente se si tratta di un segnale di pericolo. Inizialmente l'amigdala invia numerosi segnali d'allarme e solo successivamente lo sviluppo della corteccia prefrontale permette una selezione ed una modulazione dei segnali che provengono da quest'area e una maggiore precisione nella codifica delle informazioni che riguardano sia la presenza di minacce sia di elementi rassicuranti dell'ambiente. Lo sviluppo di tale sistema, che permette di gestire gli elementi di minaccia, è influenzato dall'ambiente familiare in cui il bambino si trova a crescere. Attraverso le relazioni e gli scambi sociali, infatti, i bambini imparano a stabilire legami con gli altri, attraverso cui apprendono abilità sociali e abilità di regolazione delle emozioni fornendo al bambino le capacità di gestire in modo autonomo eventi potenzialmente negativi. Lo sviluppo di competenze socioemotive contribuisce a cambiamenti anche a lungo termine sul sistema di regolazione dello stress. Queste abilità si sviluppano precocemente nella vita e sono critiche per la

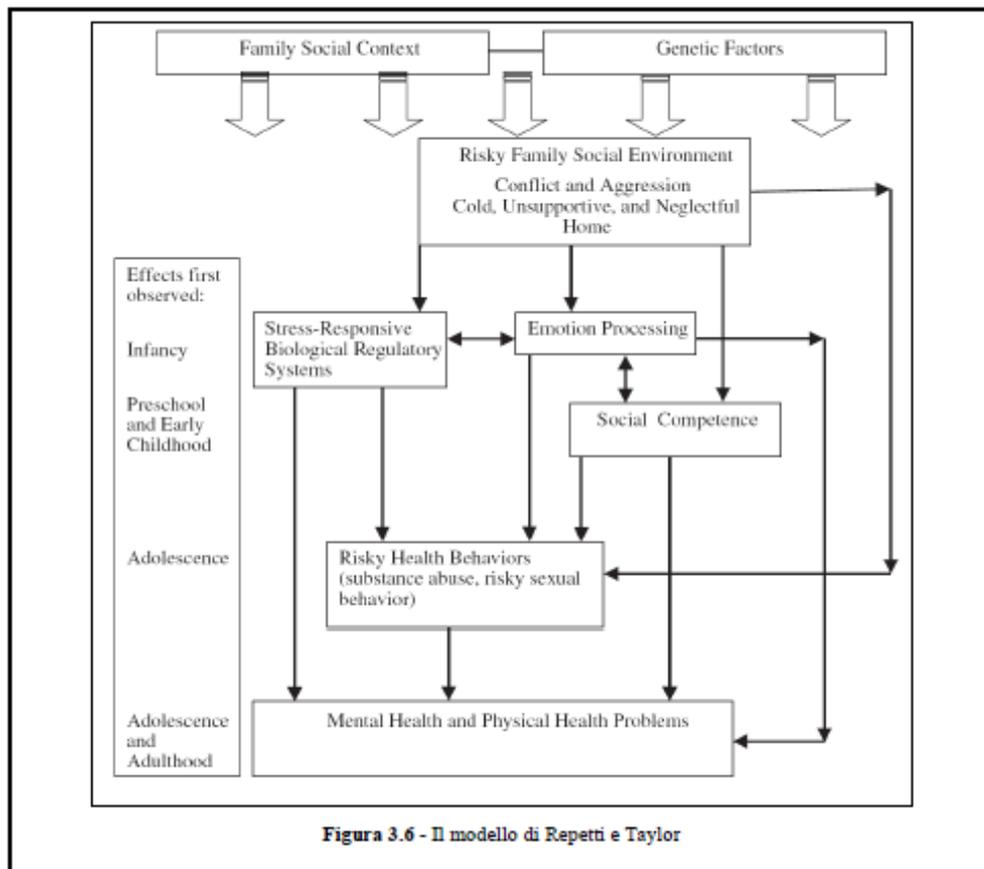
percezione e la gestione di situazioni emotivamente stressanti. Di conseguenza le esperienze precoci di cura e allevamento non aiutano solo i soggetti ad affrontare gli episodi difficili, ma moderano anche la frequenza e l'intensità della risposta biologica allo stress. Esperienze precoci in famiglie non accidenti possono accelerare l'accumulo del danno biologico e psicologico che l'esposizione cronica o ricorrente allo stress può provocare (Repetti et al., 2002). Per questa ragione bambini cresciuti in famiglie caratterizzate da aggressività e conflittualità evidenti, e/o stile d'interazione freddo e distaccato, hanno un aumentato rischio di sviluppare problemi emotivi e comportamentali (Repetti et al., 2002), oltre che problemi fisici (Felitti et al., 1998; Repetti et al., 2002).

Taylor et al. (2006) hanno condotto uno studio atto ad indagare i meccanismi neurali che legano il crescere in una famiglia a rischio con i deficit nella regolazione delle emozioni; in particolare gli autori, attraverso uno studio di risonanza magnetica funzionale, esaminano la relazione tra un ambiente familiare a rischio e la risposta neurale a stimoli emotivi in soggetti sani. Poiché essi ipotizzano che la reattività allo stress e la regolazione deficitaria delle emozioni siano i meccanismi centrali che possono spiegare la relazione tra ambiente familiare a rischio e problemi di salute fisica e mentale in età adulta, hanno focalizzato la ricerca sulle regioni cerebrali implicate nel riconoscimento degli stimoli minacciosi e nei processi di regolazione delle risposte a stimoli di minaccia. Una regione neurale associata al riconoscimento degli stimoli minacciosi è l'amigdala. Si è visto che quest'area cerebrale si attiva in corrispondenza di diversi stimoli che implicano una minaccia, come immagini che raffigurano minacce fisiche (Harriet et al., 2002; Ochsner et al., 2002) e volti con espressioni di paura o rabbia presentati sia subliminalmente che non (Hariri et al., 2000; Whalen et al., 1998). L'amigdala è anche sensibile a stimoli nuovi che posseggono un valore di minaccia potenziale (Whalen, 1999). Una volta attivata, l'amigdala mette in moto una cascata di risposte allo stimolo attraverso le proiezioni all'ipotalamo e alla corteccia prefrontale (Davis, 1989; LeDoux., 1987, 1996) agendo in modo da amplificare o attenuare il segnale di minaccia e preparare la risposta alla medesima. Una regione neurale cruciale per la regolazione della risposta alla minaccia è la corteccia prefrontale ventrolaterale (Hariri et al., 2000; Lieberman et al., 2005; Ochsner et al., 2004). Alcuni studi hanno dimostrato che l'identificazione esplicita di stati affettivi negativi provoca l'attivazione

della corteccia prefrontale ventrolaterale destra (Hariri et al., 2000, 2002; Lieberman et al., 2005) e che l'aumento dell'attività in quest'area è associata con una diminuzione di attività nell'amigdala (Hariri et al., 2000, 2002; Lieberman., 2005). Si ipotizza che questo pattern di aumento di attivazione nella corteccia prefrontale ventrolaterale e diminuzione dell'attività dell'amigdala sia implicato nella regolazione delle emozioni; in particolare l'attività della corteccia sembra essere coinvolta nella verbalizzazione delle esperienze negative, un processo che solitamente viene messo in atto quando le persone cercano di dare un significato, di far fronte o di controllare le risposte alle esperienze negative che capitano loro. Gli autori suppongono che i soggetti provenienti da famiglie a rischio, avendo problemi nel rispondere a situazioni di minaccia e nel regolare le risposte a stimoli emotivi, mostrino delle anomalie nell'attivazione di amigdala e corteccia prefrontale ventrolaterale.

I risultati dello studio mostrano come i soggetti cresciuti in famiglie a rischio siano caratterizzati da: una minore attivazione dell'amigdala durante un compito di passiva visione di volti con espressione facciale negativa, e, al contrario, una maggiore attivazione dell'amigdala e una correlazione positiva con l'attivazione della corteccia prefrontale ventrolaterale durante un compito di esplicita identificazione dell'emozione veicolata dal volto presentato. Gli autori ipotizzano che la minore attivazione dell'amigdala possa riflettere la tendenza dei soggetti a evitare stimoli potenzialmente minacciosi che non richiedono una risposta attiva, mentre l'importante attivazione dell'amigdala e della corteccia prefrontale ventrolaterale in concomitanza ad un compito che costringe i soggetti ad imbattersi in emozioni negative indicano l'incapacità della corteccia nel ridurre l'attivazione dell'amigdala e spiegano la difficoltà dei soggetti cresciuti in famiglie a rischio di regolare le proprie emozioni.

Gli stessi autori hanno elaborato un modello che tenta di spiegare perché l'ambiente familiare avverso nell'infanzia sia associato ad una eterogeneità di disturbi sia mentali sia fisici nell'età adulta (Figura 3.6).



L'ipotesi è che l'esposizione a un parenting disorganizzato influenzi la salute fisica e mentale attraverso l'impatto sulle capacità sociali, di regolazione delle emozioni e infine sulla risposta biologica allo stress. In questo modello per abilità di regolazione delle emozioni s'intende l'esperienza, il controllo e l'espressione delle emozioni, soprattutto nelle situazioni emotivamente connotate (Repetti, Taylor, & Seeman, 2002); con abilità sociali s'intende quanto i bambini siano socialmente competenti nell'affrontare esperienze frustranti o di sfida, esibendo in risposta a tali circostanze reazioni socialmente costruttive piuttosto che antisociali, aggressive o eccessivamente remissive (Repetti, 2002).

Fattori socio-economici e genetici contribuiscono alla formazione di un ambiente familiare a rischio. Un basso stato socio economico è stato associato a un aumento dei risky families. Bambini poveri hanno un rischio maggiore per gli abusi fisici ed è più probabile che esperiscano relazioni familiari prive di calore e di supporto. Alcune delle caratteristiche, che aumentano la probabilità di un ambiente a rischio, come l'ostilità, potrebbero avere delle origini genetiche. Inoltre, bambini, geneticamente predisposti a

particolari problemi (come behaviour inhibition o un deficit di iperattività dell'attenzione) potrebbero essere più facilmente influenzati da un ambiente a rischio rispetto a bambini senza una vulnerabilità preesistente.

Il prodotto più immediato di un ambiente familiare a rischio è la difficoltà di regolazione delle emozioni: i bambini non sono in grado di riconoscere le proprie emozioni, gli stati emotivi altrui ed hanno difficoltà nel gestire le proprie risposte emotive alle situazioni sociali. Essi mostrano inoltre una più alta percentuale di problemi internalizzanti (come ansia e ritiro sociale) ed esternalizzanti (come aggressività, iperattività). Nel tempo tali problemi possono stabilizzarsi in stati emotivi negativi cronici o in franche patologie psichiatriche, inclusi ansia cronica o depressione. Altri lavori mostrano che gli eventi avversi precoci contribuiscono a creare difficoltà nell'identificare e nel dare un nome alle emozioni per sé e per gli altri (Camras et al., 1988; Dunn and Brown, 1994) e nel gestire le emozioni in circostanze di stress (Brody et Flor., 1998; Dishion, 1990; Repetti et al., 2002).

Repetti ha revisionato studi che collegano gli ACE, caratterizzati da un parenting freddo e disorganizzato, non solo ad una compromissione nella regolazione delle emozioni ma anche nello sviluppo di stati emotivi negativi. Il fatto che questi deficit siano precoci nei figli delle famiglie a rischio fa sì che le emozioni negative diventino dei potenziali marker delle capacità sociali alterate e dei candidati che mediano la relazione tra gli RF e la salute. Per cui, i deficit nelle abilità a regolare le emozioni e la relazione con gli stati cronicamente negativi potrebbero rappresentare la modalità attraverso cui gli eventi di vita, gli RF, sono collegati alla salute, mentale e fisica, nell'età adulta.

Per quanto riguarda invece la relazione tra RF e deficit nelle competenze sociali, la maggior parte degli studi mostra che i bambini che crescono in un ambiente a rischio sono spesso impopolari, a volte aggressivi e altre ancora introversi (Repetti et al., 2002). Tali deficit potrebbero rappresentare dei fattori di rischio per determinate malattie nell'età adulta, poiché questi soggetti potrebbero avere difficoltà nell'iniziare o nel mantenere relazioni sociali e la possibilità di ottenere un supporto sociale sarebbe compromessa. Quest'ultimo è considerato un importantissimo fattore protettivo per la salute e qualora mancasse rappresenterebbe un predittore di mortalità nell'uomo e nei primati (House, Landis, & Umberson, 1988).

## **2.6 Emotività espressa e schizofrenia**

Numerosi studi mostrano che i pazienti schizofrenici sono colpiti negativamente dagli atteggiamenti critici o dall'interessamento eccessivamente invadente dei familiari. Questo concetto si riferisce all'emotività espressa (EE): un costrutto nato negli anni cinquanta, a opera di George Brown del Medical Research Council di Londra, come risposta in termini di ricerca alla deistituzionalizzazione dei malati psichiatrici. Una volta constatato che costoro, dimessi dall'ospedale psichiatrico, finivano per tornare a casa, e in genere alla famiglia d'origine, Brown e il suo gruppo di ricerca decise di individuare le variabili che potevano far stare peggio questi pazienti e ricondurli in ospedale. Christine Vaughn (1988) definisce l'emotività espressa come indice della "temperatura emotiva" nell'ambiente familiare: un indicatore dell'intensità della risposta emotiva del familiare in un dato momento temporale.

Infatti, l'EE è stata associata ad un aumento di probabilità di recidiva nei pazienti schizofrenici. Una probabile spiegazione di questa relazione potrebbe essere che un ambiente familiare con un'alta emotività espressa rappresenti una situazione stressante per il paziente schizofrenico. A supporto di questa teoria Terrier et al. trovano che i pazienti hanno alti livelli di arousal in presenza di parenti con alti EE. Leff mostra che i pazienti senza trattamento sono più suscettibili alle recidive se vivono con parenti con un'alta emotività espressa o esperiscono eventi di vita stressanti. Cutting invece trova che i pazienti tendono a raccontare un maggior numero di ricordi negativi in caso di famiglia con alta EE.

Alcuni studi si sono concentrati sull'effetto di un intervento psicoeducazionale in termini di EE. In particolare, nello studio di Linszen vengono confrontati gli effetti di due diverse modalità di intervento sul tasso di recidiva in un gruppo di pazienti con recente esordio di disturbi schizofrenici: trattamento individuale di tipo psicosociale condotto sul paziente durante il ricovero ed intervento condotto sia individualmente sul paziente, sempre durante il ricovero, sia sulla famiglia, dopo aver valutato l'EE. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al programma di intervento psicosociale individuale oppure ad un identico programma psicosociale effettuato parallelamente ad un intervento familiare di tipo comportamentale. Dopo aver valutato l'emotività espressa, si è osservato che a prescindere dai punteggi rilevati, il tasso di recidiva

diminuiva in seguito all'aggiunta di un intervento sulla famiglia al programma di trattamento psicosociale individuale. Al contrario pazienti con familiari a bassa EE sottoposti sia ad intervento psicosociale sia familiare hanno mostrato tassi di recidiva leggermente superiori. Questo fenomeno può essere spiegato in quanto un intervento familiare può aumentare il livello di stress in famiglie a bassa EE, con ripercussioni sulla frequenza di recidiva dei pazienti. Pertanto, si può concludere che un intervento individuale sul paziente ed un intervento psicoeducativo sui familiari durante il ricovero, seguito da un intervento psicosociale ambulatoriale, presenta un impatto positivo sulla frequenza di recidiva.

Infine, un modello sullo stress e sull'emotività espressa è quello di Lazarus che suggerisce che la valutazione degli eventi media la reazione tra ambiente e l'outcome stressogeno. Ad esempio, tratti della personalità come un'alta coscienziosità nella madre potrebbero interagire con l'eccitamento o la depressione del paziente, conducendo ad un maggior peso per la madre. Questo senso soggettivo di peso, burden, è stato associato sia ai commenti critici sia a un ipercoinvolgimento della madre. Data la natura reciproca dell'interazione umana, è importante sottolineare non solo l'influenza delle caratteristiche degli altri ma anche la percezione che il paziente ha di tali caratteristiche. La percezione dei pazienti con schizofrenia delle caratteristiche dei propri parenti predice la probabilità di avere una recidiva. Per esempio, coloro che giudicano i familiari come poco calorosi o troppo protettivi hanno un decorso della malattia più ingravescente rispetto ai pazienti i cui parenti non sembrano né troppo invadenti né distaccati. Infatti, sia un basso sia un alto senso di protezione è considerato come un' alta EE. Scott trova che il miglior predittore di recidiva sia l'aspettativa che i pazienti hanno riguardo a come i loro familiari li vedono (Lazarus et al., 1997).

Possiamo concludere asserendo che è più probabile che la percezione dell'ambiente familiare piuttosto che bassi o alti livelli di emotività espressa influenzi il corso della schizofrenia, come le eventuali recidive.

### 3. L'IMAGING NELLA SCHIZOFRENIA

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

#### 3.1 Studi Neuroanatomici

La *morfometria* ha lo scopo di identificare e caratterizzare le differenze strutturali cerebrali nell'ambito di una determinata popolazione di soggetti sani o di pazienti. Storicamente sono stati gli anatomisti e i neuropatologi i primi a cercare di correlare alterazioni morfologiche con la patologia o con determinate caratteristiche fisiologiche.

Oggi, lo sviluppo delle tecniche di imaging, il miglioramento nella definizione delle scansioni del cervello e la relativa processazione hanno permesso nuovi approcci nell'analisi della configurazione neuroanatomica del cervello. Numerosi studi, infatti, sono stati condotti sulle alterazioni anatomiche cerebrali in diverse popolazioni che includono pazienti affetti da schizofrenia, autismo, dislessia, sindrome di Turner, ecc. I metodi morfometrici hanno molteplici scopi. Vengono impiegati per la localizzazione di differenze significative nella popolazione o per mostrare come alcune strutture cerebrali siano connesse a determinati risultati di interesse scientifico.

L'approccio morfometrico richiede che le immagini di risonanza acquisite di più soggetti debbano essere co-registrate e normalizzate rispetto ad un *template* di riferimento. Il principale risultato di questo processo è la possibilità di un confronto di tali immagini nello stesso spazio stereotassico, rendendo possibile la comparazione regione per regione. Un secondo risultato è l'acquisizione di parametri che definiscono queste trasformazioni spaziali nel *deformation field*, parametri che sono necessari per accoppiare i differenti cervelli nello stesso modello e per permetterne il confronto statistico. Codificata in ogni deformazione di campo si trova l'informazione delle trasformazioni eseguite sulle immagini individuali che possono essere ulteriormente studiate applicandovi analisi statistiche.

### 3.1.1 Morfometria voxel-based

La *Voxel Based Morphometry (VBM)* (Ashburner and Friston, 2000; Mechelli et al., 2005), morfometria basata sul voxel, si sta diffondendo sempre con più facilità; i campi di utilizzo sono molteplici: la ricerca di patterns strutturali del cambiamento cerebrale durante lo sviluppo, l'invecchiamento normale (Good et al., 2001) e le malattie degenerative (Baron et al., 2001) e lo studio dei correlati neuroanatomici dei deficit comportamentali e cognitivi (Abell et al., 1999).

La VBM, nella sua forma più semplice, non è altro che un confronto voxel per voxel delle concentrazioni locali di sostanza grigia effettuato tra due popolazioni di soggetti producendo mappe statistiche parametriche (SPM) delle differenze volumetriche cerebrali. Immagini cerebrali strutturali di RMN possono diversificarsi tra i soggetti per molti aspetti. Una misura utile di tali differenze nella popolazione origina dal confronto della composizione locale di tessuto cerebrale (sostanza grigia, sostanza bianca e liquido cerebrospinale). La VBM è stata pensata per essere sensibile a tali differenze, mentre trascura le grandi differenze anatomiche. Questa tecnica coinvolge alcune fasi, tra cui la normalizzazione delle immagini nel medesimo spazio stereotassico, la segmentazione delle immagini in sostanza grigia, bianca e liquor, lo smoothing (ossia il rendere omogenee le immagini normalizzate) ed infine l'analisi statistica per localizzare e verificare o meno la presenza di differenze volumetriche. Il risultato di questo metodo è una mappa statistica che mostra le regioni in cui vi è una differenza significativa di volume e concentrazione di tessuto fra i gruppi di soggetti presi in esame.

In particolare la VBM fornisce informazioni complementari riguardo al tessuto cerebrale attraverso due indici: il volume di sostanza grigia (Grey Matter Volume, GMV) e la concentrazione di sostanza grigia (Grey Matter Concentration, GMC). Le differenze di GMV si ottengono confrontando la quantità assoluta del tipo di tessuto entro voxel, mentre quelle di GMC si ottengono confrontando la proporzione di un tipo di tessuto rispetto ad un altro voxel.

I recenti miglioramenti nelle tecniche di normalizzazione consentono di identificare con alta definizione le alterazioni volumetriche. Se le immagini del cervello di differenti soggetti possono essere confrontate fra loro in maniera puntuale, le analisi complete delle differenze volumetriche possono essere processate esclusivamente attraverso le

alterazioni derivate. Espansioni e contrazioni si verificano quando l'immagine di un soggetto è deformata per il confronto con un'altra. Queste variazioni di volume sono quindi riconosciute e codificate attraverso le deformazioni.

### **3.2 Anomalie strutturali e funzionali nella schizofrenia**

Molti studi di imaging cerebrale hanno prodotto evidenze riguardo ad anomalie nella morfologia cerebrale del soggetto schizofrenico.

A partire dall'osservazione, in pazienti schizofrenici, della ventricolomegalia e dalla considerazione della presenza di una predisposizione genetica alla malattia, per anni i ricercatori si sono impegnati a rintracciare anomalie cerebrali strutturali sempre più specifiche e predittive dello sviluppo della malattia.

In primis, appunto, si sono rilevate l'atrofia cerebrale da riduzione o perdita di tessuto e l'allargamento dei ventricoli in seguito a perdita cellulare. Tra le aree che mostrano una riduzione di volume si osservano tipicamente i lobi temporali bilaterali, i gangli della base e molte strutture limbiche e paralimbiche tra cui l'ippocampo. Inoltre, è presente una disorganizzazione maggiore delle cellule ippocampali rispetto agli individui sani.

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

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

Tali alterazioni regionali sono state messe in relazione anche con la sintomatologia positiva o negativa (Gur et al., 2000) ed anche con i deficit neuropsicologici a livello attentivo, di funzionamento esecutivo e di memoria (Antonova et al., 2004).

Esaminiamo ora più nello specifico le anomalie strutturali e funzionali che presentano i cervelli dei soggetti affetti da schizofrenia facendo riferimento ad alcuni studi sperimentali e meta-analisi riguardo questo argomento.

Se prima l'unico modo per studiare la morfologia cerebrale era lo studio *post-mortem*, oggi, tra gli strumenti utilizzati ci si serve delle tecniche di visualizzazione del cervello *in vivo*, come la risonanza magnetica strutturale, che negli ultimi anni ha offerto un'enorme possibilità di successo nella scoperta dell'eziologia, per il momento ancora ignota, sottostante la schizofrenia. Inoltre si aggiungono la tecnica di morfometria voxel-based (VBM) per studiare i cambiamenti volumetrici di sostanza grigia e l'utilizzo del DTI (Diffusion Tensor Imaging) per lo studio dei fasci di sostanza bianca.

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

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

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

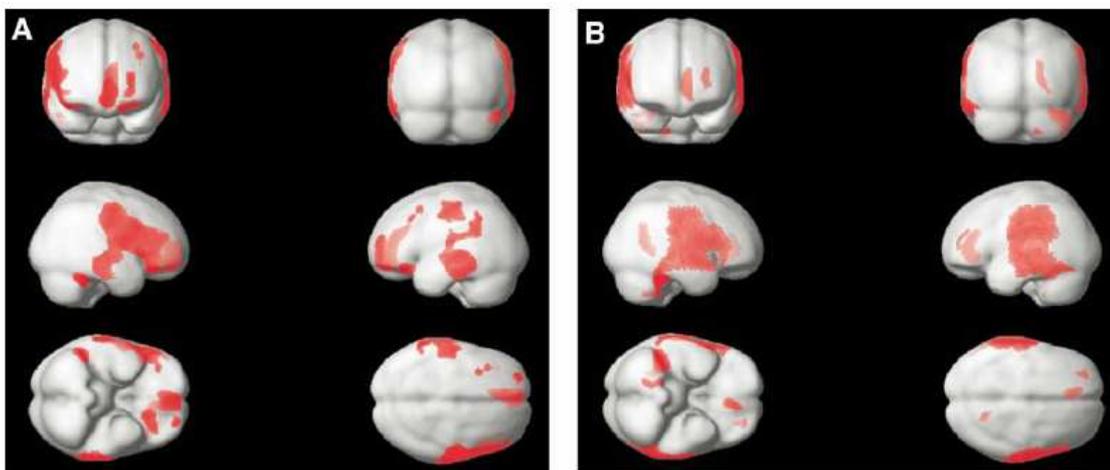
Due lavori sperimentali (Job et al.2005; Whalley et al.2005) a cui hanno partecipato soggetti ad alto rischio dell'EHRIS, hanno osservato, rispettivamente, una diminuzione nella densità della materia grigia (GMD) nei lobi temporali e nel lobo frontale e parietale destro; una ridotta connettività tra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

Molto interessante è lo studio longitudinale del 2002 di Cahn e collaboratori che hanno seguito i cambiamenti strutturali cerebrali, in questo caso in pazienti

schizofrenici, dopo un anno dal loro esordio psicotico. Essi trovano che, dall'esordio psicotico ad un anno di distanza i pazienti perdono il 20% di volume di sostanza grigia sul totale della grigia dell'intero cervello.

Inoltre, viene rintracciata una correlazione inversa: al diminuire della sostanza grigia aumenta il dosaggio dei farmaci antipsicotici e il numero delle necessità del paziente (outcome funzionale). È stata quindi avanzata l'idea che i cinque anni che seguono dal primo esordio psicotico siano quelli caratterizzati dal più consistente declino nel funzionamento seguito poi da un periodo di relativa stabilità.

Anche lo studio di Farrow e collaboratori del 2005 era rivolto alla ricerca dei cambiamenti cerebrali che avvengono nei primi anni dopo l'esordio psicotico. Già al primo scan di risonanza magnetica i soggetti schizofrenici (*FES, First-Episod Psychosis*) avevano un volume significativamente minore di grigia e bianca rispetto ai controlli sani. Al secondo scan il pattern di riduzione osservato nelle aree frontali laterali e mediali, nelle aree del lobo temporale posteriore bilaterale, nelle aree fronto-temporali laterali e nel giro del cingolo anteriore era significativamente più esteso. (Figura n° 3.4)



A) A sinistra riduzioni di sostanza grigia nei 25 pazienti al primo esordio psicotico vs 22 controlli sani a destra. B) A sinistra riduzioni di sostanza grigia nei 25 pazienti dopo due anni vs controlli sani a destra.

Anche i risultati della meta-analisi di Vita e collaboratori (2006), sono concordi con i ritrovamenti di Farrow (Farrow et al., 2005); essi individuano infatti riduzioni di GMD in pazienti schizofrenici al primo episodio rispetto ai controlli sani nelle aree temporali e frontali bilaterali; il medesimo pattern, anche se maggiormente esteso è stato ritrovato

anche in pazienti con episodi ricorrenti. Questo risultato supporta l'ipotesi che vi siano differenti patterns di coinvolgimento di aree cerebrali nei diversi stadi della patologia.

Anomalie diffuse possono essere un indice di scarsità di dendriti, di spine detritiche, di sinapsi o ancora riflettere cambiamenti nella mielinizzazione (Benes 2003). Per questo alcuni studi si sono focalizzati non soltanto sulla ricerca di cambiamenti legati al volume della sostanza grigia o bianca, ma hanno aggiunto due altri indici che sono l'assottigliamento corticale e la riduzione della superficie di una data regione. Goghari e collaboratori (2007) hanno osservato (utilizzando però una tecnica diversa dalla VBM) che nei parenti sani dei pazienti schizofrenici vi è un assottigliamento corticale, una diminuzione di volume di sostanza grigia e di superficie nel cingolo ed una riduzione della superficie del lobo temporale. Tale risultato nei parenti sani dei pazienti, seppure passibile di ulteriori conferme, suggerisce che questo aspetto entri in gioco nella suscettibilità genetica alla malattia.

Un altro lavoro del 2008 di Honea e collaboratori si è chiesto se il volume di materia grigia potesse rappresentare un fenotipo intermedio della schizofrenia utilizzabile per indagare la suscettibilità genetica alla malattia. Per rispondere a questo quesito si sono esaminati tre gruppi di soggetti: un gruppo di soggetti schizofrenici (169), un gruppo composto dai fratelli non affetti da schizofrenia di questi pazienti (213) ed un gruppo di soggetti sani (212). I pazienti hanno presentato diminuzioni significative della sostanza grigia nelle corteccie frontali, temporali e parietali rispetto agli individui sani. I fratelli mostravano un trend di diminuzione di grigia nelle corteccie mediali frontali, temporali superiori e insulari, tuttavia questa tendenza non è risultata significativa in seguito alle correzioni per confronti multipli. Da sottolineare che erano inclusi tra i fratelli anche coloro che presentavano una storia clinica di disturbi dell'umore e neanche in questo sottogruppo i decrementi di grigia sono risultati significativi. Nonostante i fratelli dei pazienti condividessero con essi alcuni deficit volumetrici (in particolare l'ippocampo), sembra tuttavia, a differenza del lavoro di Goghari, che tale pattern non sia ben delineato e caratterizzato da rappresentare in toto un fenotipo per la patologia schizofrenica.

Shenton e collaboratori (2001) hanno revisionato 193 studi di risonanza magnetica, ed hanno concluso che i volumi corticali trovati diminuiti nella schizofrenia includono il giro temporale superiore e quello paraippocampale. Vi è anche un'evidenza meno forte

di una diminuzione di sostanza grigia a livello della corteccia prefrontale, orbitofrontale e del volume del lobulo parietale inferiore. In particolare l'evidenza della diminuzione della grigia prefrontale (sia VLPFC che DLPFC) non è univocamente riscontrata in quanto è un danno che si manifesta più tardivamente.

Wright e collaboratori (2000) analizzando 58 studi, per un totale di 1,588 pazienti schizofrenici, hanno rilevato che il loro volume cerebrale medio era ridotto del 2% rispetto alla media del volume cerebrale dei soggetti di controllo. Un'altra meta-analisi (Sommer et al., 2001) ha mostrato un'asimmetria a sinistra del planum temporale (giro temporale superiore) e la presenza di un pronunciamento meno marcato della scissura laterale o di Silvio. Zakzanis e collaboratori (2000) hanno valutato la consistenza degli studi che hanno riportato delle anomalie nel lobo temporale nei pazienti schizofrenici pubblicati tra il 1980 e il 2000 riscontrando un'eterogeneità di risultati.

In una meta-analisi del 2005 Honea e collaboratori hanno esaminato tutti gli studi morfometrici, 15 in totale, a partire dal 2001 fino al 2004, in cui si confrontava un gruppo di pazienti schizofrenici e un gruppo di controllo sano con l'obiettivo di indagarne le differenze cerebrali. Molti studi che hanno riscontrato anomalie strutturali nella schizofrenia hanno incluso informazioni eterogenee in termini di esordio della malattia, trattamento farmacologico ricevuto, lunghezza del trattamento, sintomatologia, gravità della patologia e presenza di comorbidità. Gli autori hanno revisionato gli studi in termini di differenze metodologiche e di popolazione campionaria.

Il metodo che tipicamente viene utilizzato nella letteratura è l'analisi tramite *ROI* (Region of Interest). In questo tipo di analisi si definiscono a priori e manualmente le regioni di interesse dove ci si aspetta di ottenere un cambiamento volumetrico. Un altro metodo di analisi è quello *whole-brain* che ha il vantaggio di ovviare al bias che possiedono tutte le analisi user-dependent come il posizionamento delle ROI. Tra queste analisi *whole-brain* è compresa anche la tecnica VBM.

I risultati evidenziano che, delle 50 regioni in cui si sono identificati deficit nel volume o nella densità della grigia, due regioni sono state riscontrate in più del 50 % degli studi e sono: il lobo temporale mediale sinistro e il giro temporale superiore bilaterale.

IV. *Lobo temporale mediale*. Gli autori non distinguono le sottostrutture come l'amigdala, la corteccia entorinale, l'ippocampo e il giro paraippocampale

sinistro. Anche quest'ultimo è stato osservato con volume ridotto, in particolare il sinistro, in 7 dei 15 studi e il destro in 3 su 15. Inoltre, cambiamenti nella densità o nel volume delle regioni limbiche sono stati riportati per anni. Ancora in riferimento allo studio di Wright (2000), i pazienti mostravano un volume ridotto dell'amigdala bilateralmente (in percentuale 94%), dell'ippocampo di sinistra (95%), dell'ippocampo di destra (93%) e del paraippocampo di destra (95%) confrontati con il 100% di volume dei cervelli sani.

Solo alcuni degli studi post-mortem esistenti hanno osservato alterazioni morfometriche simili a quelle riscontrate qui.

- V. *Giro temporale superiore bilaterale.* I picchi di coordinate osservati localizzati a sinistra includono il fascicolo arcuato, il fascicolo uncinato e il giro di Heschl, BA 21 e 22; quelli nell'emisfero destro includono invece il fascicolo arcuato, l'area uditiva primaria e BA 38, 22 e 41. Alterazioni morfometriche in queste aree sono state messe in relazione al tipo di sintomi e alla loro gravità. Barta e collaboratori (1990) hanno rintracciato una correlazione significativa tra la gravità delle allucinazioni uditive e i deficit volumetrici nel giro temporale superiore. Anche Kim e collaboratori (2003) hanno trovato che anomalie morfometriche in questa regione sono associate ai sintomi psicotici e negativi. Shapleske e collaboratori (2002) hanno confrontato pazienti con e senza storia di allucinazioni uditive verbali accertando che i pazienti con alle spalle una storia di allucinazioni presentavano una riduzione volumetrica nell'insula di sinistra e nel lobo temporale adiacente ad essa.

Questi risultati sottolineano l'importanza di suddividere in modo ragionato e in base ai sintomi i gruppi di pazienti in modo da individuare anomalie morfologiche sempre più specifiche.

I cambiamenti cerebrali legati alla persistenza delle allucinazioni uditive ricoprono un aspetto di spiccata importanza se si pensa al fatto che i soggetti schizofrenici posti in uno scan di RM mentre percepivano allucinazioni uditive attivavano il giro di Heschl e l'area acustica primaria, impiegata nell'elaborazione di un suono reale (Dierks et al.,

1999). Questo dato si accorda bene con la definizione psicopatologica di allucinazione: un'allucinazione è una percezione senza oggetto, una falsa percezione, tuttavia indistinguibile, per il soggetto che la sperimenta, da una percezione reale. I soggetti di fatto percepiscono l'allucinazione uditiva con le orecchie come se fosse un suono reale, da qui l'attivazione delle aree primarie uditive.

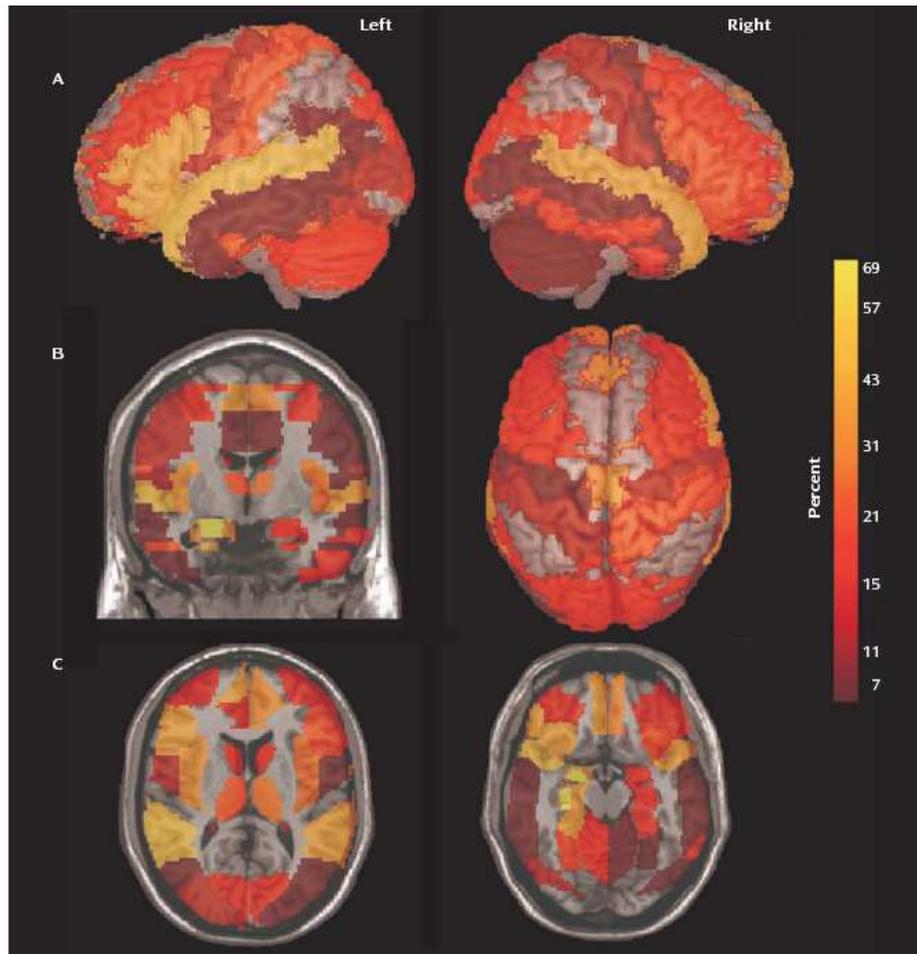


Figura n°3.5 Rappresentazione delle regioni in cui si è identificato un deficit volumetrico nei 15 studi. Le regioni colorate più chiare sono quelle che nei 15 studi sono state osservate con una percentuale maggiore (% massima 70%).

Confrontando il cervello di un soggetto che presenta allucinazioni con uno privo si nota che il primo è caratterizzato da una riduzione di volume di sostanza grigia nella corteccia temporale, consistenti attivazioni nei centri subcorticali (da spiegarsi con la perdita del controllo inibitorio corticale), ridotto controllo inibitorio da parte della corteccia prefrontale, appunto, aberranti attivazioni da parte dei centri legati alle

emozioni (il cingolo anteriore sia rostrale che ventrale), un'ipoattivazione del cingolo anteriore dorsale, dell'area supplementare motoria e del cervelletto (che si pensa siano impiegati nei processi di monitoraggio dell'informazione).

Uno dei fattori rivelatosi più critico secondo Honea e collaboratori è la scelta dello smoothing kernel. Essi hanno osservato un aspetto fondamentale: il potere discriminatorio per la detezione dei cambiamenti cerebrali in piccole regioni si riduce utilizzando smoothing kernel di grande ampiezza. La grandezza dello smoothing kernel deve essere rapportata con la grandezza delle aree cerebrali che a priori si pensa siano deficitarie dal punto di vista volumetrico. Per esempio in questa review la maggior parte degli studi ha riportato deficit in piccole strutture quali il lobi temporali mediali, il giro paraippocampale, il talamo, il giro temporale superiore e il cingolo anteriore. L'ampiezza del kernel va da piccole dimensioni (4-8 millimetri) a più grandi (10-12 millimetri). Come suggerisce Wilke questa variabile dovrebbe essere scelta sulla base dell'ipotesi di studio formulata per il proprio esperimento tenendo conto che spesso l'uso di smoothing kernel piccoli può portare alla comparsa di falsi positivi.

Concludendo, un dato veramente interessante è l'osservazione del giro temporale superiore che è sempre presente pur utilizzando smoothing kernel di diversa ampiezza: questa è l'area che sostanzialmente si trova in tutti gli studi in quest'ambito d'indagine.

Infine, il secondo fattore che contribuisce ad aumentare variabilità è l'eterogeneità della situazione patologica. La VBM produce dei risultati chiari e ben interpretabili su campioni omogenei per situazione psicopatologica. Un campione non omogeneo, quindi, rappresenta un limite alla potenza di questa metodica.

### **3.3 Morfometria voxel-based e cognizione sociale**

Sono state condotte poche indagini sulla relazione tra anomalie morfologiche nei soggetti affetti da schizofrenia e capacità empatiche sia sul versante affettivo che cognitivo.

Il gruppo giapponese di Hirao, Yamada e collaboratori ha pubblicato alcuni studi a riguardo.

Il primo è uno studio funzionale e strutturale del 2007 in un campione di 20 pazienti schizofrenici e di 20 soggetti volontari sani. La ricerca si pone l'obiettivo di osservare, prima di tutto, i deficit di cognizione sociale tramite un compito di attribuzione e

riconoscimento delle emozioni facciali e, in secondo luogo, di identificare delle anomalie morfologiche sottostanti al deficit nel comportamento sociale attraverso un'analisi di VBM. Le aree in cui si osserva una ridotta concentrazione di sostanza grigia (GMC) sono il giro temporale superiore e medio sinistro, la MPFC, il giro del cingolo anteriore destro, il giro frontale inferiore bilaterale e l'insula di destra. Non si osservano invece delle riduzioni di volume (GMV). Gli autori si sono concentrati soprattutto sulle aree temporali e frontali in quanto legate alla cognizione sociale, tralasciando strutture come il corpo calloso, il talamo e il cervelletto sebbene anch'esse siano state segnalate alterate nella schizofrenia (Shenton et al., 2001). I soggetti sono stati sottoposti a tre scan di RMN.

Il compito comportamentale ha confermato un aspetto già noto, ossia che i pazienti schizofrenici presentano una capacità di attribuzione delle emozioni alle espressioni facciali compromessa, in particolare per le emozioni di sorpresa e rabbia. Secondo gli autori i pazienti presentano un deficit generale nel rappresentarsi gli stati emotivi altrui e non un semplice deficit percettivo nella decodifica dei segnali emotivi altrui. Si osservano regioni più ampie della MPFC attivate in compiti di teoria della mente cognitiva ed empatica sia in task verbali (Hynes et al., 2006) che non verbali (Vollm 2006).

Un risultato rilevante consiste nell'associazione presente tra l'accuratezza delle risposte al subtask di attribuzione delle emozioni e le riduzioni di sostanza grigia. Infatti, più pronunciate sono le anomalie strutturali della MPFC, più è evidente l'impairment della capacità di mentalizzazione (in accordo con lo studio di Brunet et al., 2000). Quindi, risposte inesatte si associano a maggiori livelli di riduzione della grigia.

Il secondo studio del 2008 la teoria della mente è stata indagata con l'*Eyes Test* in un campione di 20 pazienti schizofrenici e 20 volontari sani sottoposti a e scan di RMN.

I risultati dell'*Eyes Test* hanno mostrato l'impairment degli schizofrenici nella capacità di inferire stati mentali altrui, peraltro non associato a sintomi o terapia farmacologica. Da notare che l'*Eyes Test* è un test non verbale che richiede la comprensione dello stato mentale ed emotivo (quindi è coinvolta non solo la ToM ma anche l'empatia affettiva) a partire dall'osservazione della sola regione degli occhi.

Prima di tutto è stata confermata la scarsa prestazione dei soggetti schizofrenici all'*Eyes Test* e le aree dove si osservano riduzioni di GM, le quali sono consistenti con i

precedenti studi, tranne che per l'amigdala. Le aree implicate sono la DMPFC, la VLPFC di sinistra, la VMPFC, la corteccia del cingolo anteriore destra, il giro temporale superiore di destra e l'insula. Secondariamente, come nella precedente indagine si è cercata una relazione che legasse queste due evidenze. E' stata, infatti, rintracciata un'associazione specifica solamente tra le alterazioni della corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC) e l'impairment di teoria della mente riscontrato con l'Eyes Test. Più era marcata l'anomalia strutturale della VLPFC, più marcato era il deficit di ToM (inteso come le prestazioni all'Eyes Test). Questi risultati sono in linea con altri precedenti che somministrando nei soggetti sani l'Eyes Test hanno riportato un attivazione significativa nella corteccia frontale media ed inferiore (Baron-Cohen et al., 1999, Platek et al., 2004) e con lo studio fMRI di Russell e collaboratori (2000) che mostravano un'attivazione minore di questa regione. Tuttavia, un limite di questa indagine ha a che fare col fatto che in seguito alla correzione più conservativa per confronti multipli la correlazione individuata perdeva di significatività. Peraltro la regione della VLPFC corrisponde alla maggior parte nelle BA 44, 45 e 47. Anche se la riduzione di GM in questa regione fa parte dei risultati più consistenti trovati, il suo ruolo patofisiologico non è del tutto chiaro.

### **3.4 Anomalie strutturali nella schizofrenia**

In letteratura, a nostra conoscenza, esistono solamente due studi di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) e due studi PET che hanno indagato la teoria della mente in soggetti affetti da schizofrenia.

Il primo studio PET è stato condotto da Brunet, Sarfati, Hardy-Bayle e Decety (2000) su un campione di sette pazienti schizofrenici e otto soggetti sani, sottoposti ad un compito non verbale di teoria della mente confrontato con un compito di logica fisica come paradigma di controllo, con e senza figure umane. Durante l'attribuzione di stati mentali è stata osservata, nei controlli sani, un'attivazione significativa nella corteccia mediale prefrontale destra, non presente nei pazienti.

Nel primo studio fMRI (Russell et al., 2000) sono stati valutati cinque pazienti e sette soggetti sani a cui è stato sottoposto l'*Eyes Test* di Baron-Cohen (Baron-Cohen et al., 1999). Durante la performance i pazienti hanno commesso un maggior numero di errori

rispetto ai controlli ed è stato osservato un segnale BOLD minore nel giro frontale inferiore sinistro e nell'insula. Le critiche mosse a questo studio, per quanto riguarda la validità di costrutto del test utilizzato, sono già state esposte nei paragrafi precedenti.

Il secondo studio fMRI è stato condotto da Brüne e collaboratori (2008) in un campione omogeneo di pazienti schizofrenici: tutti i soggetti testati erano al loro primo episodio oppure presentavano episodi psicotici ricorrenti; mostravano sintomi di passività quali allucinazioni uditive di voci commentanti, deliri di persecuzione o sintomi di “primo rango” (es. inserzione nel pensiero, trasferimento del pensiero), tuttavia con una buona risposta ai trattamenti antipsicotici. Scopo dello studio era scoprire quale area del network neurale, coinvolta nella processazione della ToM (corteccia mediale prefrontale/corteccia cingolata anteriore, solco temporale superiore, precuneo e giunzione temporo-parietale), si attiva in maniera distinta nei pazienti con sintomi di passività rispetto ai controlli sani. Gli autori formularono l'ipotesi a priori che nei pazienti si sarebbe osservata una minore attivazione delle regioni deputate alla distinzione tra sé e gli altri (es. corteccia mediale prefrontale e corteccia cingolata anteriore). I soggetti sono stati sottoposti ad un compito di sequenziamento di immagini, il *Theory of Mind Picture Sequencing Task*, costituito da sei storie dipinte su cartoncini colorati (Brüne, 2005b). Due storie riguardavano la cooperazione tra due personaggi, altre due rappresentavano un soggetto che ingannava l'altro e le ultime ritraevano due personaggi che cooperavano per ingannarne un terzo. I risultati ottenuti hanno mostrato differenze nell'intensità di attivazione di più aree cerebrali; in accordo con l'ipotesi formulata, i pazienti presentavano, rispetto ai controlli, una minore attivazione della corteccia cingolata anteriore destra e della corteccia mediale prefrontale, aree coinvolte nei processi di distinzione tra stati ipotetici e realtà e tra sé e gli altri (Frith & Frith, 2003), così come nell'insula, nel talamo e nello striato. Una maggiore attivazione, probabilmente con funzione compensatoria, è stata rilevata nelle aree dorsali della corteccia prefrontale, nell'area temporale destra e nella giunzione temporo-parietale sinistra. Queste differenze nei pattern di attivazione tra i due gruppi sono in linea con i risultati ottenuti in altri campioni di soggetti con schizofrenia cronica o a rischio confrontati con controlli sani (Brunet et al., 2003b; 2006; Marjoram et al., 2006; Russell et al., 2000).

Nel secondo studio PET del 2008, Andreasen e collaboratori (Andreasen et al., 2008) hanno valutato la teoria della mente in un gruppo di pazienti schizofrenici senza trattamento farmacologico. Il compito di ToM consisteva nel comporre dei brevissimi raccontini di vita reale attribuendo stati mentali ai protagonisti della storia. Il compito di controllo consisteva nel leggere una storia a contenuto neutrale. Veniva valutato il numero di espressioni legate agli stati mentali. In modo inatteso il gruppo di pazienti ha mostrato una performance nella norma. Riguardo a questo risultato inatteso gli autori hanno commentato che nel task veniva messa in gioco un tipo di mentalizzazione più legata a quel che accade nella vita reale, implicita e automatica, a differenza di molti altri compiti di ToM in cui si richiede una mentalizzazione esplicita e frutto di operazioni mentali. E' chiaro che più il compito è legato alle situazioni di vita reale più il soggetto è facilitato ad ingaggiare una mentalizzazione immediata. D'altra parte a fronte al vantaggio di questo task vi è anche il limite che il compito sperimentale e la baseline non controllano interamente la componente della produzione linguistica spontanea.

Tuttavia i due gruppi hanno mostrato delle attivazioni cerebrali differenti: i pazienti hanno evidenziato un flusso diminuito in molte regioni comprese le corteccie associative visiva e frontale di sinistra, l'ippocampo posteriore e l'insula. Il flusso era invece aumentato nell'emisfero destro nelle regioni frontali, parietali, nell'insula, nella corteccia associativa visiva e nel pulvinar, probabilmente per compensare i deficit presenti nell'emisfero sinistro nei circuiti includenti la corteccia frontale, il cingolo anteriore, il cervelletto e il talamo.

È ormai assodato che nei pazienti affetti da schizofrenia le abilità di mentalizzazione sono compromesse durante l'episodio acuto; inoltre fluttuano insieme alla gravità dei sintomi (Corcoran et al., 1995). Marjoram e collaboratori (2006) hanno condotto uno studio fMRI con lo scopo di capire se la compromissione della teoria della mente sia un effetto di stato legato alla sintomatologia psicotica in sé oppure sia un effetto di tratto, fattore di rischio per questa patologia. Scopo dello studio era indagare le abilità di mentalizzazione dei parenti biologici di pazienti schizofrenici usando il visual joke task, compito che consiste nel guardare due set di vignette scherzose di cui uno, a differenza dell'altro, richiede l'utilizzo di abilità di mentalizzazione. Il campione, costituito da 24

parenti, è stato diviso in due gruppi sulla base della presenza o assenza nel corso della vita di sintomi positivi, e confrontato con un gruppo di controllo. Inoltre i soggetti con sintomi positivi, sono stati a loro volta suddivisi in due sottogruppi sulla base della presenza o assenza di sintomi psicotici durante il test di risonanza magnetica, e confrontati tra di loro e con un gruppo di controllo costituito da soggetti schizofrenici. I risultati dello studio sono riassunti qui di seguito:

- è stata rilevata l'attivazione di aree notoriamente associate ad abilità di teoria della mente, come il precuneo, i lobi temporali e la corteccia prefrontale;
- nel gruppo privo di sintomi positivi l'attivazione della corteccia prefrontale (principalmente BA6, 8 e 9) era significativamente maggiore rispetto al gruppo con sintomi positivi, dato che suggerisce un effetto di stato;
- il gruppo con sintomi positivi e il gruppo dei pazienti schizofrenici attivano maggiormente regioni frontali, dato coerente con l'ipotesi che la compromissione delle abilità ToM sia legata alla presenza dell'episodio psicotico acuto e alla fluttuazione della gravità dei sintomi;
- le maggiori differenze di attivazione tra i gruppi sono state osservate nella corteccia prefrontale, dato che fornisce ulteriori prove a conferma del ruolo chiave giocato da quest'area nel rischio di sviluppare la patologia schizofrenica.

Uno dei risultati più frequentemente replicati dagli studi di neuroimaging sulla teoria della mente riguarda il coinvolgimento della corteccia mediale prefrontale (review in Brunet-Gouet & Decety, 2006), area che si suppone agisca in funzione di un "meccanismo di disaccoppiamento (decoupling)" che permette di dissociare la rappresentazione dello stato mentale di un soggetto dalla rappresentazione obiettiva della realtà (Gallagher & Frith, 2003). Gli studi sopra citati hanno tutti evidenziato in soggetti schizofrenici anomalie nell'attivazione emodinamica della corteccia mediale prefrontale durante compiti di teoria della mente. Questi risultati suggeriscono che i pazienti affetti da schizofrenia falliscono nel processare le informazioni sociali quando è richiesta la messa in atto di meccanismi di decoupling, la processazione di informazioni contestuali oppure una risposta inibitoria (tutte funzioni attribuite alla corteccia mediale prefrontale). Tale compromissione è stata concettualizzata come la caratteristica chiave di una sindrome di disorganizzazione (Hard-Baylé et al., 2003).

Cercando di far luce sulle contraddizioni emerse dalla letteratura circa la teoria della mente e l'empatia nella schizofrenia, il gruppo israeliano di Shamay-Tsoory ha condotto negli ultimi anni diversi studi su soggetti con lesioni prefrontali e soggetti schizofrenici. Dai primi lavori, gli autori conclusero l'importanza delle strutture prefrontali nel mediare le risposte empatiche, in particolare il preponderante ruolo della corteccia prefrontale ventromediale destra nell'integrazione degli aspetti cognitivi ed affettivi dell'empatia (Shamay-Tsoory et al., 2003). Nel lavoro del 2004 (Shamay-Tsoory et al., 2004), esaminarono il grado di compromissione di queste due componenti in pazienti con lesioni cerebrali focali e il contributo di specifiche funzioni cognitive (flessibilità e processazione delle informazioni emotive) all'empatia. Comparando le risposte empatiche cognitive e affettive di soggetti con lesioni a carico prefrontale vs parietale e controlli sani, rilevarono prestazioni significativamente più scadenti nei primi in entrambi i domini e nei pazienti con lesione parietale se destra. Il pattern di relazione riscontrata tra performance cognitive ed empatiche suggerì una dissociazione tra i correlati dell'empatia cognitiva e affettiva. Successivamente (Shamay-Tsoory, 2007a) avanzarono l'ipotesi che i deficit di cognizione sociale esibiti dai pazienti schizofrenici fossero dovuti ad una compromissione della sola componente affettiva. Per testarla, esaminarono le abilità di attribuzione di stati mentali di primo e secondo ordine di tipo affettivo vs cognitivo in 22 pazienti schizofrenici e 55 controlli sani, con un paradigma coinvolgente la direzione dello sguardo e l'espressione di un volto ipersemplicato (Yoni, simile ad una emoticon). Risultò che i soggetti non affetti commettevano meno errori nella condizione affettiva rispetto ai pazienti e anche rispetto alla condizione cognitiva, tendenza, questa, meno marcata nei pazienti. Inoltre, emerse una correlazione tra compromissione affettiva e sintomatologia negativa. Interrogandosi sulle basi neurali del processo empatico e basandosi sugli studi precedenti, nel 2007 (Shamay-Tsoory et al. 2007b) gli stessi ricercatori valutarono le prestazioni di pazienti schizofrenici, portatori di lesioni prefrontali (a carico ventromediale o dorsolaterale) e soggetti sani in test di ToM affettiva e cognitiva, usando lo stesso paradigma dello studio precedente: schizofrenici e cerebrolesi in VM risultarono deficitari nella prima ma non nella seconda; se ne concluse che i disturbi di mentalizzazione osservati nella popolazione schizofrenica siano paragonabili a quelli conseguenti a lesioni frontali, particolarmente

ventromediali, fornendo supporto all'ipotesi di perturbazioni fronto-limbiche nella schizofrenia. Infine, i risultati del già citato studio del 2007 (Shamay-Tsoory, 2007a) mostrarono che i pazienti schizofrenici sono compromessi, rispetto ai controlli sani, sia nell'empatia affettiva che cognitiva, misurate rispettivamente con QMEE e IRI (sottoscale Empathic Concern e Personal Distress la prima e sottoscale Perspective-Taking e Fantasy la seconda).

Un ulteriore studio fMRI sempre del gruppo di Shamay-Tsoory (Shamay-Tsoory et al., 2008) profila l'esistenza di una doppia dissociazione comportamentale e anatomica tra empatia affettiva e cognitiva rispettivamente nei pazienti con lesioni del giro frontale inferiore (IFG) vs corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC), confrontati con due gruppi di controllo sani. Vengono formulate due ipotesi che spiegano il tipo di relazione presente tra l'empatia affettiva e cognitiva. Considerato che l'empatia affettiva è evolutivamente precedente, potrebbe sussistere una relazione di dipendenza tra le due componenti dove quella cognitiva originerebbe da quella affettiva. In tal caso, una compromissione della componente affettiva risulterebbe in una conseguente compromissione di quella cognitiva. Oppure si potrebbe ipotizzare una relazione di indipendenza o esclusività. I due sistemi avrebbero differenti origini e lesioni in uno dei due non provocherebbe effetti sull'altro.

I risultati dello studio sembrano essere in linea con la seconda ipotesi: si osserva, infatti, che i soggetti con lesione al giro frontale inferiore presentano un impairment nei compiti di empatia affettiva (valutata tramite il questionario IRI e un test di riconoscimento delle espressioni emotive facciali), mentre quelli con danno alla corteccia prefrontale ventromediale in compiti di empatia cognitiva (valutata tramite il questionario IRI e un compito di falsa credenza di secondo livello). Le aree *core* individuate per l'empatia affettiva sono la BA 44; per l'empatia cognitiva le BA 10-11. Anche se l'area 44 è stata implicata nella cognizione sociale, essa non rappresenta una regione tipicamente associata agli aspetti emotivi della social cognition. Tuttavia il suo coinvolgimento lo si può spiegare, secondo gli autori, in relazione al comportamento imitativo come dimostrano alcuni studi già incontrati. (Carr e collaboratori 2003 ne osservano l'attivazione in relazione al riconoscimento non solo delle azioni motorie ma anche delle emozioni; Adolphs e collaboratori, 2002 riscontrano deficit nel riconoscimento delle emozioni dei volti e della prosodia in seguito a un danno

dell'opercolo frontale o della corteccia sensorimotoria destra). Gli autori ritengono che il provare emozioni incoraggi e stimoli l'imitazione e che questo sia mediato dal buon funzionamento del sistema mirror. Questa osservazione è compatibile con i risultati di un altro report di Nummenmaa e collaboratori (2008) i quali hanno proposto che l'empatia affettiva legata alle emozioni contribuisca all'attivazione di una risposta mirror in relazione agli stati emotivi osservati più consistente rispetto all'empatia cognitiva. Essa facilita il reclutamento di reti neurali coinvolte nella rappresentazione motoria e nell'imitazione in soggetti sani, ai quali venivano presentate delle scene reali (con attori e ambientazioni reali) emotivamente connotate o meno.

Sempre nell'ambito dei modelli della cognizione sociale basati sull'attività dei neuroni specchio, si situa un lavoro del 2008 di Enticott e collaboratori, il cui obiettivo era verificare, per la prima volta, se il funzionamento dei mirror nella schizofrenia fosse alterato rispetto alla normalità. Con un paradigma ben strutturato in cui venivano somministrati stimoli di TMS (stimolazione magnetica transcranica) e registrati i MEP, i potenziali evocati motori, è stata valutata l'attivazione dei neuroni mirror. Mentre i pazienti non mostravano anomalie nell'eccitabilità corticale, la facilitazione motoria durante l'osservazione di azioni, che dovrebbe riflettere l'attività dei neuroni specchio, era significativamente ridotta nel gruppo dei pazienti. Tale disfunzione presente nel sistema mirror potrebbe contribuire alla patofisiologia della schizofrenia.

Per concludere riguardo all'indagine sui pazienti lesionati, occorre precisare che è presente una terza ipotesi che propende per una parziale dipendenza delle due componenti affettiva e cognitiva. Infatti Saxe e collaboratori (2003) e fanno notare che sebbene sia stata rintracciata una dissociazione dei due sistemi, ciò non implica che i due sistemi siano sempre separati e distinti, ma che *possono* essere separati.

Concludendo si può osservare che il tipo di relazione intrattenuta tra empatia affettiva ed empatia cognitiva non è a tutt'ora completamente chiarita. Sembrerebbe che sia l'empatia che la ToM coinvolgano meccanismi implicati nella formulazione di inferenze sugli stati mentali altrui; ciononostante, la risposta empatica richiederebbe l'ulteriore attivazione di circuiti deputati alla processazione emotiva.

Quel che sta diventando un punto di partenza per gli studi futuri è che non è possibile considerare l'empatia e la teoria della mente come due concetti separati perché non solo

presentano aree di sovrapposizione, ma si influenzano a vicenda. Ciò risulta utile anche per evitare interpretazioni fuorvianti nell'analisi dei risultati ottenuti con un paradigma di empatia o di ToM.

Passiamo ora ad un'analisi degli studi di neuroimaging relativi al processing facciale dei pazienti schizofrenici. Per quanto riguarda l'identificazione dei volti, il giro fusiforme, che si è visto implicato nei soggetti sani, è stato dimostrato avere un numero di anomalie funzionali e strutturali nella schizofrenia. Lee et al in uno studio di risonanza magnetica hanno messo in evidenza una riduzione di volume bilaterale nel primo episodio di schizofrenia. Funzionalmente, è stata trovata una ridotta attività nel giro fusiforme di destra confrontando un gruppo di controlli e pazienti con schizofrenia in un compito di matching emotivo. Anche il volume dell'insula sembra essere ridotto in questi pazienti ed è in proporzione con la gravità dei sintomi psicotici. Nello studio meta-analitico di Shenton sono state identificate anomalie dei gangli della base che sono risultati essere più piccoli nei primi episodi della malattia e più estesi nella schizofrenia cronica, forse a causa dell'azione degli antipsicotici (Glenthøj et al., 2007). Funzionalmente, l'attività sia degli gangli della base sia dell'insula risulta ridotta quando questi pazienti vedono immagini di disgusto (Philips et al., 1997). Anche l'amigdala mostra delle anomalie sia strutturali che funzionali. Questa struttura cerebrale presenta una riduzione, bilaterale, in media del 6% negli schizofrenici rispetto ai controlli (Philips et al., 1999). Diversi studi hanno riportato un'ipoattivazione dell'amigdala nei compiti in cui vi è un confronto tra gli stimoli negativi versus quelli neutrali (Aleman et al., 2005). Lavori più recenti hanno suggerito che potrebbe esserci anche un'iperattività del lobo mediale temporale in risposta alle facce neutre. Questa risposta equivalente dell'amigdala sia ai volti neutri sia a quelli di paura potrebbe condurre ad un'impossibilità di distinguere i due diversi stimoli e ad una sovra o sotto stima della paura, a seconda del contesto. Nel momento in cui l'amigdala gioca un ruolo fondamentale nel sistema neurale che media la risposta alla paura, l'anomalia riscontrata nella schizofrenia è coerente con la paura aumentata e le caratteristiche di arousal dell'esperienza psicotica di questi pazienti.

### 3.5 Metodi utilizzati: BOLD e VBM

- **BOLD**

Per ottenere informazioni circa la struttura e la funzione del cervello in vivo è possibile utilizzare le proprietà magnetiche di un tessuto. La Risonanza Magnetica per Immagini (RMI) è una tecnica che sfrutta tali proprietà e permette di ottenere immagini dettagliate dell'anatomia cerebrale in 3D con una risoluzione anche al di sotto di 1 mm. Se si pone un tessuto all'interno di un campo magnetico, gli atomi di idrogeno (protoni) che costituiscono tale tessuto, che normalmente ruotano ciascuno intorno al proprio asse in maniera casuale, tendono ad allinearsi (magnetizzazione longitudinale). Se si applica al tessuto una serie di impulsi di radiofrequenza (RF) che determinano un secondo campo magnetico che oscilla alla stessa frequenza di precessione<sup>1</sup> dei protoni (condizione di risonanza), tali onde RF forniscono energia ai protoni, i quali cominciano ad oscillare sempre più intorno al proprio asse fino ad allinearsi perpendicolarmente al campo originale (magnetizzazione trasversale). Quando l'impulso di radiofrequenza viene interrotto, i protoni si rilassano, cioè non ruotano più all'unisono, ma cominciano a desincronizzarsi tra loro (perdita della magnetizzazione trasversale), e i loro assi tendono ad allinearsi secondo il campo magnetico originale (recupero della magnetizzazione longitudinale); nel fare ciò liberano energia sotto forma di onde radio, la cui frequenza varia con il tipo di atomo e, per un dato nucleo atomico, con l'ambiente fisico e chimico che lo circonda. I nuclei diventano quindi dei trasmettitori di radiofrequenze, poiché risuonano a frequenze caratteristiche e rivelano la loro presenza emettendo segnali (segnale RM) che vengono captati da specifici rilevatori. La RMI valuta la velocità dei due processi di rilassamento caratterizzati da due costanti di tempo T1 e T2. Mentre il T2 è espressione della progressiva perdita di magnetizzazione trasversale, il T1 è espressione del progressivo recupero della magnetizzazione longitudinale. Il tempo di ritorno, o tempo di rilassamento, dipende dal tipo di tessuto in esame; infatti, i protoni posseggono diverse costanti di tempo T1 e T2, a seconda che siano circondati da grassi, da liquido cerebrospinale, da sostanza bianca, ecc. In T2 risulta più intenso (più bianco) un tessuto con il tempo di rilassamento in T1 più breve (es. tessuto adiposo) e in T2 risulta più intenso (più bianco) un tessuto con il tempo di rilassamento in T2 più lungo (es. liquidi). (Kandel, Schwartz & Jessel, 2003).

Recentemente la tecnica della Risonanza Magnetica è stata applicata con successo allo studio dell'attività funzionale del cervello (Belliveau et al., 1991). Fornisce nella stessa immagine sia informazioni morfologiche sia funzionali, non necessita iniezione di sostanze nel sistema circolatorio del soggetto, ha un'elevata risoluzione spaziale e consente di valutare le modificazioni del flusso ematico cerebrale in tempo reale (Pinel, 2000). Il metodo di esplorazione mediante risonanza magnetica funzionale (fMRI) più diffuso si basa sul rilevamento dei livelli di ossigeno nel sangue (blood oxygen level detection – BOLD), che è un indice dell'attività cerebrale.

L'attività neurale è strettamente correlata alle variazioni del flusso ematico e dell'ossigenazione ematica nel cervello. Quando le cellule nervose sono attive consumano ossigeno aumentando in questo modo il flusso sanguigno nelle regioni in cui si verifica la maggiore attività neurale. Tale risposta emodinamica raggiunge un picco in 4-5 secondi per poi tornare al di sotto del livello iniziale; ciò determina non solo una modificazione del flusso ematico, ma anche variazioni localizzate sia del volume ematico cerebrale sia della concentrazione di emoglobina ossigenata (ossi-emoglobina) e di emoglobina non ossigenata (deossi-emoglobina). Mentre l'ossi-emoglobina è diamagnetica, cioè non magnetica, la deossi-emoglobina è paramagnetica, cioè in presenza di un campo magnetico rimane magnetizzata finché è presente il campo; tale sua caratteristica influenza il segnale RM. Il segnale rilasciato dal sangue nella risonanza magnetica varia, infatti, in funzione del livello di ossigenazione e l'emoglobina viene utilizzata come mezzo di contrasto endogeno nello studio delle aree cerebrali implicate nella funzione oggetto di studio. Un aumento del flusso sanguigno in regioni cerebrali attivate apporta più sangue ossigenato di quanto non sia immediatamente necessario per andare incontro alle necessità metaboliche locali; ciò determina una riduzione della concentrazione di deossi-emoglobina e di conseguenza una maggiore intensità del segnale BOLD. Usando parametri sensibili alla variazione del grado di magnetizzazione del sangue, è possibile, attraverso un'analisi della scansione delle immagini ottenute con la RMI, stimare le variazioni del contrasto BOLD. Durante la scansione vengono acquisite diverse serie di immagini e attraverso l'analisi statistica delle serie temporali di dati si ottiene una mappa spaziale che riflette indirettamente le variazioni dell'attività neurale associata al cambiamento cognitivo.

- VBM

Si riportano di seguito i diversi passaggi della tecnica VBM. La procedura inizia con la **normalizzazione spaziale** di tutti i dati dei soggetti nello stesso spazio stereotassico attraverso la registrazione di ogni immagine in uno stesso modello (il template). Il template ideale è formato dalla media di un grande numero di immagini RMN registrate con accuratezza. Le immagini spazialmente normalizzate dovrebbero essere registrate con un'alta risoluzione (1 o 1,5 mm voxel isotropici), in modo tale che il metodo dell'estrazione della materia grigia non sia eccessivamente attenuato dagli effetti parziali di volume dove i voxel contengono una miscellanea di tessuti di diverso tipo. In alcuni casi, quando le differenze strutturali non sono direttamente connesse ai volumi di materia grigia, si possono ravvisare significative diversità fra le immagini; un tipico esempio si profila quando una popolazione presenta spazi ventricolari di misura superiore rispetto alla media. Considerato che il metodo di normalizzazione spaziale non consente un matching esatto, è necessario che questo metodo modifichi l'entità del volume che circonda il tessuto nel tentativo di rendere uguali ventricoli di diversa ampiezza. Qualora i ventricoli vengono espansi nella fase di normalizzazione spaziale, allora anche la materia grigia vicino agli stessi deve essere distanziata. Un modo per ovviare a questo inconveniente sarebbe quello di effettuare la normalizzazione spaziale esclusivamente dopo aver segmentato le immagini.

Le immagini normalizzate vengono poi suddivise per classi di tessuto, utilizzando particolari tecniche di **segmentazione**. Questo processo è generalmente effettuato combinando le mappe di probabilità a priori, che implicano la conoscenza delle distribuzioni spaziali dei diversi tessuti nei soggetti normali, con un modello di *cluster* analisi che identifica la distribuzione dell'intensità dei voxel in particolari tipi di tessuti. Molti metodi di classificazione dei tessuti producono immagini in cui ogni voxel rappresenta la probabilità a posteriori di essere assegnato ad un particolare tipo di tessuto in base ad una scala cromatica di grigi; queste probabilità assumono valori tra 0 e 1 e la maggior parte dei valori è molto vicina ad entrambi gli estremi. Mediante il processo di binarizzazione, ad ogni voxel viene associato il tessuto a cui corrisponde una maggior probabilità.

Un aspetto da sottolineare consiste nel fatto che la normalizzazione spaziale evidenzia come in certe regioni del cervello alcuni volumi siano sovrastimati mentre

altri siano sottostimati. Questo possibile errore ha delle implicazioni nell'interpretazione delle analisi VBM. Infatti, nel deformare una serie di immagini per ricondurle ad un *template*, è inevitabile che le stesse attraverso la procedura di normalizzazione risultino alterate, ossia la loro intensità sia ridotta. Per esempio, se il lobo temporale di un soggetto presenta la metà del volume rispetto al modello di confronto (*template*), questo volume sarà duplicato durante la normalizzazione spaziale.

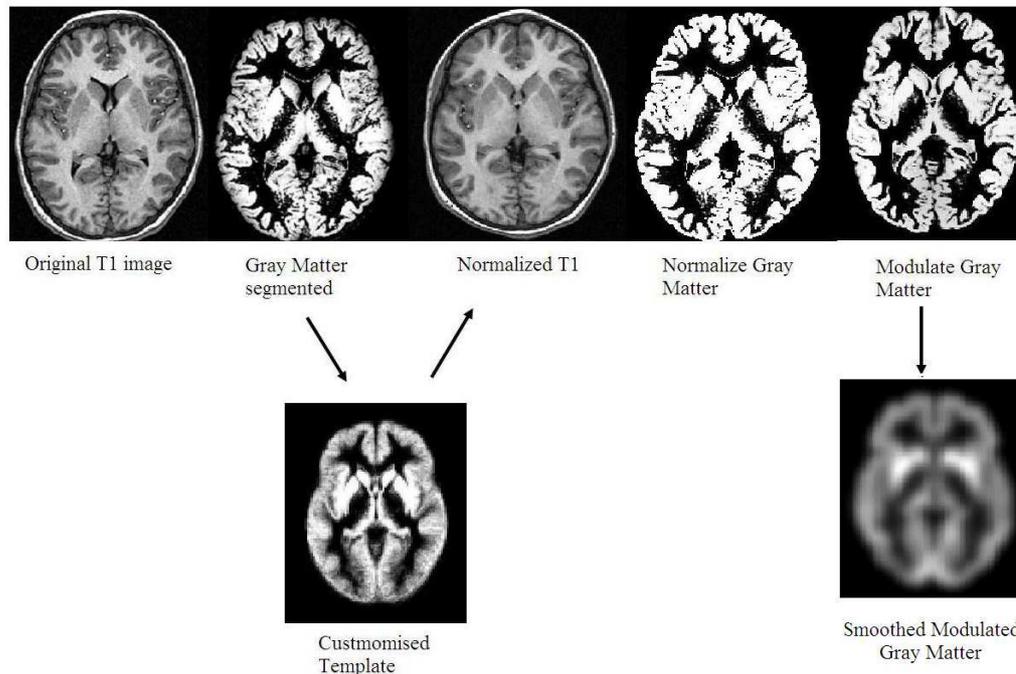
Ciò comporterà la duplicazione dei voxel riconducibili alla materia grigia. Per garantire l'effettiva entità di materia grigia o di altre classi di tessuto, la normalizzazione spaziale viene corretta tramite una procedura chiamata **modulazione**, che consiste nella moltiplicazione per un fattore di correzione pari al volume relativo antecedente e successivo alla normalizzazione. Se per effetto della deformazione una regione duplica il proprio volume, la correzione dimezzerà l'intensità del tessuto. La modulazione ha l'obiettivo di preservare la quantità totale di tessuto nelle immagini che la procedura di normalizzazione ha espanso e ridotto di intensità.

A seconda che questa procedura venga applicata o meno si avranno due tipi di immagini: quelle modulate e quelle non modulate. Le prime vengono utilizzate per confronti tra gruppi sulle differenze di volume di sostanza grigia (GMV), mentre le seconde per confronti tra gruppi sulle differenze di concentrazione di sostanza grigia (GMC).

A questo punto le immagini sono oggetto della procedura di **smoothing** (il rendere omogeneo). Il voxel preso in considerazione viene corretto per la media dei voxel circostanti, in modo tale che ogni voxel nelle immagini contenga l'ammontare medio di sostanza grigia o bianca di tutti i voxel circostanti. Lo smoothing ha anche l'effetto di rendere i dati normalmente distribuiti, aumentando la validità dei test statistici. Il processo di omogeneità contribuisce inoltre a compensare la natura imprecisa della normalizzazione spaziale.

In seguito al pre-processamento che include la normalizzazione spaziale, la segmentazione dei tessuti e lo smoothing spaziale, l'ultimo tassello dell'analisi VBM è l'analisi statistica. I risultati di questi test sono una SPM che illustra differenze regionali significative tra le popolazioni prese in esame. La VBM manipola i dati in modo tale che i successivi test siano più sensibili ad alcune cause invece che ad altre. In

particolare la VBM è stata sviluppata per prestare particolare attenzione alle variazioni dei volumi di materia grigia.



L'analisi statistica si avvale del modello lineare generale (GLM), uno strumento che consente di svolgere numerosi test statistici come il confronto tra gruppi o l'analisi della varianza e della covarianza. E' possibile operare il confronto fra diversi gruppi per il volume e la concentrazione di materia grigia ed inoltre covariare per altri fattori quali la gravità della malattia, l'età, la scolarità ecc. I classici test statistici (T test, F test) vengono impiegati per la verifica delle ipotesi, in particolare per rifiutare od accettare l'ipotesi nulla formulata, dato il livello di significatività scelto (di solito  $p < 0,05$  o  $p < 0,01$ ). Ogni differenza significativa riscontrata spesso è spiegata da molteplici cause le quali non possono essere univocamente determinate dall'inferenza statistica. Qualora l'ipotesi nulla venga rifiutata non esiste, infatti, un'unica spiegazione, ma possono sussistere molteplici potenziali cause. Quindi l'attribuzione delle cause di un determinato fenomeno richiede generalmente un'attenta caratterizzazione delle stime del parametro di inferenza.

# STUDIO 1

## **4.1 SCOPO DELLO STUDIO**

Numerosi studi hanno dimostrato che crescere in un ambiente disfunzionale aumenta il rischio di essere portatori in età adulta di malattie sia fisiche che mentali. In particolare si è visto che bambini cresciuti in ambienti familiari stressanti mostrano in età avanzata dei deficit nelle competenze sociali e nella regolazione delle emozioni. I soggetti con schizofrenia spesso crescono in famiglie con alta emotività espressa e presentano un alto numero di eventi infantili avversi, sono inoltre caratterizzati da deficit nella percezione delle emozioni e nell'elaborazione cognitiva della valenza emotiva degli stimoli.

Lo scopo del presente studio è di indagare le differenze nell'attivazione neurale delle aree corticali deputate al processing delle emozioni, in pazienti schizofrenici e in soggetti di controllo, tramite l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale; indagare l'associazione tra diagnosi di schizofrenia ed eventi di vita stressanti subiti nell'infanzia ed il loro eventuale effetto sull'attivazione delle aree deputate alla processazione delle emozioni. Ed infine valutare se nelle aree che emergono attivarsi vi è una differenza nel volume di materia grigia.

## **4.2 CAMPIONE**

Per questo primo studio sono stati reclutati 20 pazienti affetti da schizofrenia (15 maschi e 5 femmine) e 20 controlli comparabili per età (10 maschi e 10 femmine).

Le singole diagnosi sono state effettuate dallo staff psichiatrico in accordo con i criteri del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-IV, American Psychiatric Association IVth edition, 1994). Ad ogni paziente, durante il periodo di degenza, sono state somministrate diverse scale di valutazione.

Le rilevazioni cliniche sono state effettuate utilizzando Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay, 1987), che ha permesso la stima della sintomatologia positiva e negativa durante il periodo di studio.

Per la valutazione degli eventi stressanti infantili (Adverse Childhood Experiences: ACE) i pazienti sono stati sottoposti al Risky Family Questionnaire (RFQ) in cui dovevano valutare aspetti del loro ambiente familiare dai 5 ai 15 anni su una scala likert a 5 punti (1= raramente o mai, 5=molto spesso o sempre). Il questionario è costituito da 13 item che indagano se il soggetto, in quel periodo di tempo, si è sentito amato, appoggiato e gradito; se è stato insultato, umiliato, minacciato; se ha ricevuto espressioni fisiche d'amore (come carezze); se è stato spinto, afferrato, spintonato colpito o schiaffeggiato; se è stato abusato fisicamente o verbalmente; se ha assistito a litigi o violenze tra i genitori o membri della famiglia; se ha vissuto con abusatori di sostanze; se ha vissuto in un ambiente familiare ben organizzato e gestito e se i genitori l'hanno accompagnato e seguito nella crescita.

Infine alla luce del fatto che nella popolazione di pazienti affetti da schizofrenia molti sono mancini abbiamo somministrato sia ai controlli che ai pazienti l'Oldfield Handedness Inventory, un test per valutare il mancino.

	Pazienti (n=20)	Controlli (n=20)	t(19)	p
	Media ± DS	Media ± DS	1,9	0,06
Età	33,2±7,58	38,8 ± 10,86		
Età di Esordio	23.7±5,38			
Durata di Malattia	9,5±8,77			
PANSS Totale	47,0±6,74			
Sintomi Positivi	22,1±5,03			
Sintomi Negativi	26,0±5,51			
Risky Family	29,15±11,57	20,15±4,77	3,12	0,003

Tabella 1. Caratteristiche clinico demografiche del campione

### **4.3 ACQUISIZIONE BOLD fMRI**

Per ogni soggetto è stata effettuata un'acquisizione di risonanza magnetica sia funzionale che strutturale: per indagare le possibili anomalie nella processazione di stimoli connotati emotivamente ed eventuali alterazioni della morfometria cerebrale. Ad ogni acquisizione funzionale, venivano mostrate al soggetto immagini raffiguranti volti umani con espressioni di rabbia o paura, divise in 4 blocchi da 6 figure e forme geometriche divise in 5 blocchi da 6 figure. I soggetti avevano a disposizione una pulsantiera con un bottone destro e uno sinistro; il compito consisteva nel selezionare quale dei due volti situati nella parte inferiore dello schermo fosse uguale a quello situato nella parte superiore, premendo il bottone corrispondente su una pulsantiera. Ogni figura veniva mostrata per 4 secondi intervallata da una schermata completamente nera della durata di 2 secondi.

Gli stimoli venivano proiettati in modo casuale su uno schermo nero e mostrati ai partecipanti allo studio tramite un piccolo specchietto posizionato al di sopra della bobina.

Prima dell'inizio del compito veniva testata la capacità dei soggetti di schiacciare il bottone, veniva inoltre attuata una brevissima prova di lettura per vedere se l'immagine fosse a fuoco e se i soggetti fossero in grado di vedere in modo chiaro le figure. La durata dell'intero test era di circa 6 minuti e 30 secondi.

### **4.4 PROCESSAZIONE DEI DATI BOLD fMRI**

I dati ottenuti sono stati analizzati con SPM5 (statistical parametric mapping).

Attraverso l'utilizzo di Wake Forest PickAtlas (Maldjian, 2003) è stato possibile mascherare le attivazioni provenienti dalla sostanza bianca e convertire le coordinate registrate secondo il modello dell' Istituto neurologico di Montreal nello spazio di Talairach.

Le immagini sono state riallineate per correggere movimenti volontari e non del capo, normalizzate in base ad un volume campione EPI standard, basato sull'encefalo di riferimento dello Istituto Neurologico di Montreal, e sottoposte a smoothing spaziale per facilitare il confronto tra i vari soggetti.

Le risposte emodinamiche evocate sono state modellate in base ad una funzione delta adattata ad una funzione di risposta emodinamica e alla sua derivata, nel contesto del modello lineare generale. Una statistica *t di Student* ha permesso il confronto tra le diverse condizioni a livello individuale e per ogni soggetto è stata generata un'immagine media; queste immagini sono state combinate in una serie di contrasti lineari per verificare l'effetto di gruppo.

L'analisi di gruppo (confronti tra pazienti e controlli) è stata effettuata per mezzo di una statistica ANOVA.

#### **4.5 PROCESSAZIONE DELLE IMMAGINI STRUTTURALI**

Le acquisizioni strutturali sono state processate utilizzando la toolbox VBM (VBM5.1) implementata in SPM5 che unisce segmentazione, correzione dei bias e normalizzazione in un modello unificato. L'analisi di gruppo (confronti tra pazienti e controlli) è stata effettuata per mezzo di una statistica ANOVA.

La gravità delle esperienze stressanti infantili è stata calcolata sommando i punteggi ai singoli item e confrontando il valore ottenuto con il valore mediano della distribuzione. I soggetti sono così stati divisi tra coloro che hanno avuto molti eventi stressanti e coloro che ne hanno avuti pochi.

#### **4.6 RISULTATI**

I pazienti hanno riportato un numero di eventi stressanti infantili superiore rispetto ai controlli ( $29.15 \pm 11.57$  vs  $20.15 \pm 4.77$ ,  $t=3.12$ ,  $p=0.003$ ). Per quanto riguarda le variabili demografiche non vi sono differenze significative tra i due gruppi.

##### **Imaging funzionale**

La gravità degli ACE influenza significativamente le risposte neurali sia dei pazienti sia dei controlli. Il paradigma di attivazione è associato ad una ridotta attivazione nell'amigdala e nell'ippocampo (Figura 1-A), e ad una maggiore attivazione nella corteccia prefrontale (PFC) e cingolata anteriore (ACC) (Figura 1-B) nei soggetti con un alto numero di ACE (sia pazienti che controlli). L'analisi statistica (Figura 1) mostra

che diagnosi ed ACE influenzano in modo significativo la risposta neurale. I pazienti mostrano una maggiore attivazione rispetto ai controlli nell'amigdala destra e nell'ippocampo mentre i controlli mostrano una maggiore attivazione rispetto ai pazienti nella PFC.

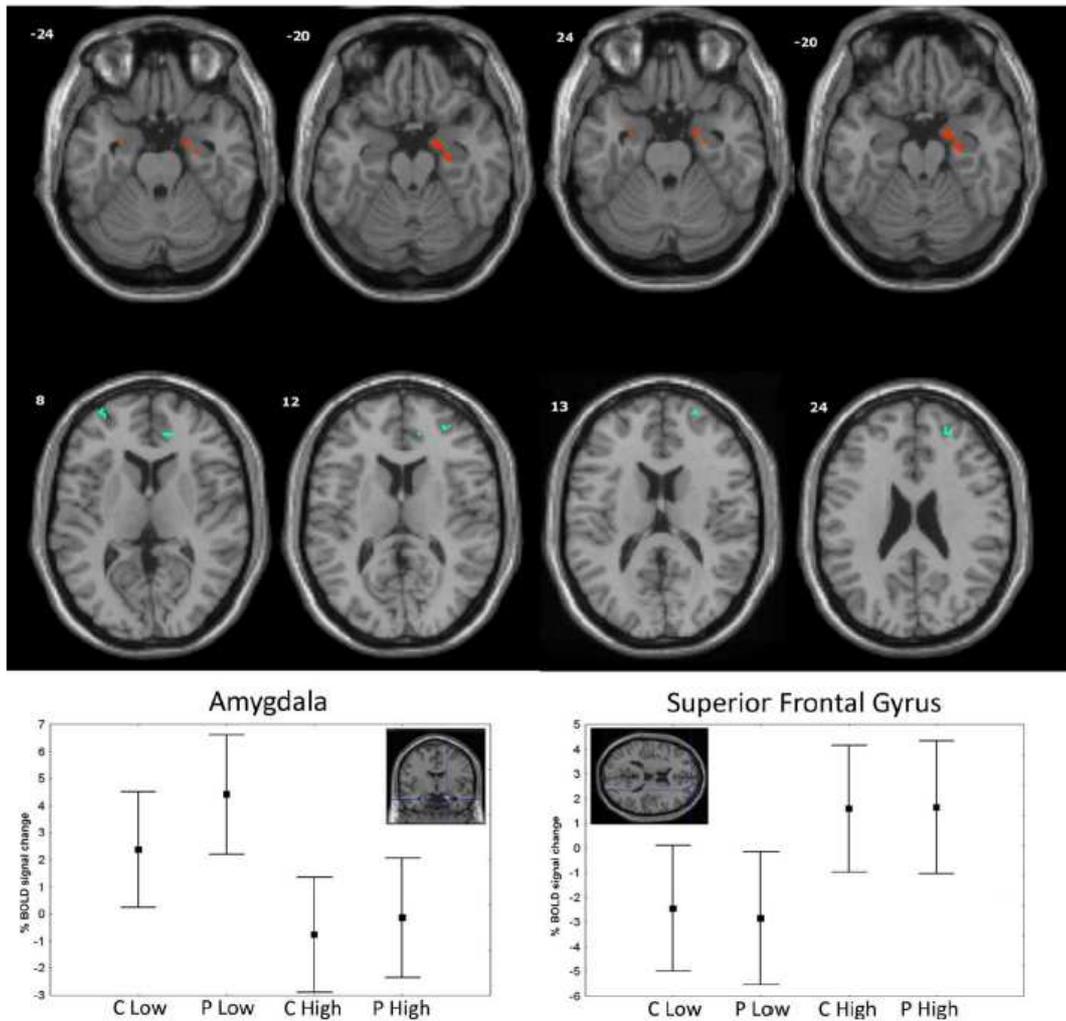


Figura 1.

Aree che mostrano un effetto significativo della diagnosi e degli ACE sulla risposta neurale al compito; direzione ed effetto delle differenze osservate.

Rosso: minore attività associata con maggior numero di ACE (amigdala e ippocampo).

azzurro: maggiore attività associata con maggior numero di ACE (PFC e ACC)

Direzione dell'effetto: ACE alti vs bassi, pazienti (P) vs controlli (C).

## Imaging Strutturale

I risultati dell'analisi strutturale mostrano una significativa riduzione del volume di materia grigia nei pazienti rispetto ai controlli nell'amigdala, ippocampo, ACC e PFC (Figura 2).

L'analisi effettuata mostra un effetto altamente significativo degli ACE e della diagnosi sul volume di materia grigia nella corteccia del cingolo e in diverse regioni della corteccia prefrontale. In queste aree la schizofrenia è associata ad un ridotto volume di grigia mentre un maggior numero di eventi stressanti sono associati ad un maggiore volume di grigia.

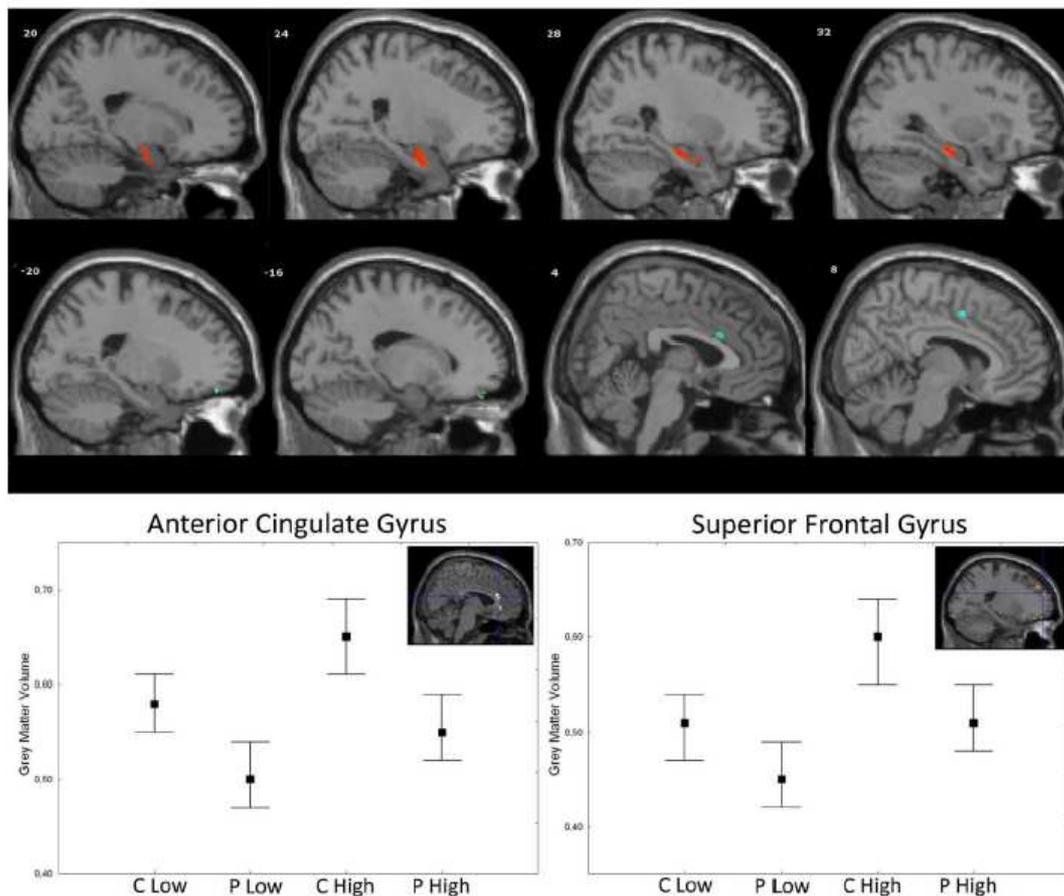


Figura 2

Aree cerebrali che mostrano un effetto significativo della diagnosi sul volume di materia grigia; direzione ed effetto delle differenze osservate.

Rosso: amigdala e ippocampo. Azzurro: PFC e ACC.

Direzione dell'effetto: ACE alti vs bassi; pazienti (P) vs controlli (C).

## 4.7 DISCUSSIONE

Il risultato principale di questo studio mostra che sia la patologia schizofrenica che la gravità degli eventi stressanti infantili influenzano le risposte neurali ad espressioni facciali avverse e che questi due fattori interagiscono tra loro in modo significativo.

Il compito attiva le aree di interesse a priori, questo dato replica i dati in letteratura per quanto riguarda i correlati neurali della processazione emotiva implicita. Attivazioni nell'amigdala sono state direttamente correlate con attivazioni nella corteccia cingolata anteriore, confermando così l'ipotesi di un sistema di controllo delle emozioni negative del cingolo rostrale anteriore, inoltre quest'area è implicata nella gestione di conflitto emotivo e distrattori emotivi. Le attivazioni nell'ACC sono inoltre correlate con attivazioni della DLPFC che è nota essere coinvolta in compiti emotivi e gioca un ruolo importante nel controllo cognitivo delle emozioni, sia nel contesto della soppressione volontaria sia quando distrattori emotivi interferiscono col compito come nella nostra condizione sperimentale.

La diagnosi di schizofrenia si è osservata influenzare queste attivazioni. In confronto ai soggetti di controllo i pazienti schizofrenici mostrano attivazioni maggiori nell'amigdala e nella DLPFC ed attivazioni ridotte nella corteccia del cingolo e insulare. Queste differenze sono probabilmente dovute al processo psicopatologico, in quanto studi precedenti hanno riportato un'influenza diretta della schizofrenia e della gravità sintomatologica in queste aree.

Una meta-analisi di studi di VBM suggerisce che la progressiva atrofia di materia grigia che caratterizza il processo schizofrenico coinvolga il cingolo anteriore e l'insula subito all'inizio della patologia, con una riduzione di volume nella materia grigia della corteccia insulare caratteristica del primo episodio.

Una risposta attenuata in modo anormale nella corteccia del cingolo che esercita un feedback inibitorio sull'amigdala potrebbe spiegare perchè i pazienti schizofrenici abbiano maggiori attivazioni dell'amigdala.

Visto che l'amigdala viene attivata in risposta ad una processazione emotiva guidata dallo stimolo e che parte dal basso e che le risposte neurali a stimoli emotivi nell'amigdala correlano con l'esperienza soggettiva dell'emozione I nostri risultati

potrebbero fornire una base neurale per l'aumentata sensibilità agli stimoli negativi descritta nei pazienti schizofrenici.

Inoltre, è stato ipotizzato che l'attivazione delle regioni dorsali dell'ACC potrebbero portare ad ulteriore processazione da parte di altre regioni cerebrali quali la DLPFC, nella processazione di informazioni cognitivamente impegnative, in cui è richiesto uno sforzo per regolare le emozioni e quando insorge un conflitto: dato il ruolo della DLPFC destra nell'attenuare l'esperienza emotiva, le risposte più alte osservate in quest'area in pazienti schizofrenici potrebbero rappresentare una risposta compensatoria al fallimento del feedback negativo da parte della corteccia del cingolo nel controllare l'attivazione dell'amigdala.

La combinazione di una performance deficitaria e di una maggiore attivazione della DLPFC, che rappresenta probabilmente una risposta compensatoria alla disfunzione del circuito frontostriatale, è stata precedentemente descritta nella schizofrenia con compiti di working memory.

Questo pattern di attivazione anomala potrebbe essere dovuto sia a variazioni di materia grigia sia ad una connettività anomala tra aree cerebrali o ad una combinazione di entrambi. In questo studio abbiamo osservato una mancanza di correlazione tra risposte neurali nella DLPFC e ACC ed una correlazione inversa tra corteccia cingolata subgenuale e supragenuale.

Questo supporta l'ipotesi sulla disconnessione neurale che coinvolgerebbe svariati network cerebrali nella schizofrenia ma ulteriori studi in campioni più ampi sono necessari per precisare questo dato.

Con questo studio abbiamo inoltre confermato il risultato di Taylor et al. Questi autori hanno osservato che soggetti normali cresciuti in un ambiente familiare rischioso mostrano una minore attività dell'amigdala durante l'osservazione passiva di facce minacciose, noi abbiamo osservato che un maggiore numero di eventi stressanti infantili era associato con una diminuita risposta dell'amigdala al nostro compito di processazione emotiva implicita. Inoltre, Taylor et al. hanno osservato una maggiore attività nella corteccia prefrontale ventrolaterale con un compito di etichettamento delle emozioni, col nostro compito di accoppiamento di volti abbiamo osservato un proporzionale aumento di attività nella DLPFC confermando così l'ipotesi per cui

crescere in famiglie a rischio porta a aumentate risposte neurali in risposta a stimoli minacciosi in regioni cerebrali associate con il controllo emotivo.

Di nuovo la schizofrenia influenza questa relazione che mostra un'attivazione simile nei due gruppi in amigdala e DLPFC ma non nell'insula e nella corteccia del cingolo in cui i pazienti mostrano una relazione diretta tra gravità degli ACE e risposta neurale al compito mentre i controlli mostrano una relazione inversa.

Infine, in accordo con la letteratura sulle emozioni espresse, i pazienti riportano più eventi stressanti infantili rispetto ai controlli. Stress infantili sono associati con un ridotto volume della corteccia cingolata anteriore negli adulti sani, quest'area è inoltre coinvolta dal processo schizofrenico: sebbene non si possano trarre conclusioni definitive la relazione anomala tra ACE e risposte neurali potrebbe essere dovuta all'interazione di questi due fattori. La gravità degli ACE influenza in modo marcato e specifico i correlati neurali corticolimbici del compito emotivo nella schizofrenia.

**Questo studio hanno portato alla pubblicazione del seguente articolo, pubblicato su “*Psychological Medicine*”:**

*“Emotional reactivity in chronic schizophrenia: structural and functional brain correlates and the influence of adverse childhood experiences”.*

Francesco Benedetti, Daniele Radaelli, Sara Poletti, Andrea Falini, Roberto Cavallaro, Sara Dallaspezia, Roberta Riccaboni, Giuseppe Scotti, Enrico Smeraldi. *Psychol Med.* 2010 Jun 9:1-11.

*Psychological Medicine*, Page 1 of 11. © Cambridge University Press 2010  
doi:10.1017/S0033291710001108

ORIGINAL ARTICLE

## **Emotional reactivity in chronic schizophrenia: structural and functional brain correlates and the influence of adverse childhood experiences**

F. Benedetti<sup>1,2\*</sup>, D. Radaelli<sup>1,2</sup>, S. Poletti<sup>1,2,3</sup>, A. Falini<sup>2,4</sup>, R. Cavallaro<sup>1</sup>, S. Dallaspezia<sup>1,2</sup>, R. Riccaboni<sup>1,2</sup>, G. Scotti<sup>2,4</sup> and E. Smeraldi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Neurosciences, Scientific Institute and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

<sup>2</sup> C.E.R.M.A.C. (Centro di Eccellenza Risonanza Magnetica ad Alto Campo), University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

<sup>3</sup> Department of Pharmacological Sciences, Università degli Studi di Palermo, Italy

<sup>4</sup> Department of Neuroradiology, Scientific Institute and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

# STUDIO 2

## 5.1 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di valutare tramite risonanza magnetica BOLD e VBM i correlati neurali e strutturali della teoria della mente e dell'empatia nella schizofrenia, legando i due processi tramite il paradigma di Vollm (Vollm et al. 2006). La nostra ipotesi è che il compito elicerà diverse risposte neurali tra pazienti e controlli in alcune aree cerebrali quali corteccia cingolata, insula, corteccia prefrontale e strutture temporali tra cui la giunzione temporoparietale. E che queste aree mostreranno diversi volumi di materia grigia nei due gruppi.

## 5.2. CAMPIONE

Per questo secondo studio sono stati reclutati 24 pazienti affetti da schizofrenia (14 maschi e 10 femmine) e 20 controlli comparabili per età (7 maschi e 13 femmine).

Le singole diagnosi sono state effettuate dallo staff psichiatrico in accordo con i criteri del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-IV, American Psychiatric Association IVth edition, 1994). Ad ogni paziente, durante il periodo di degenza, sono state somministrate diverse scale di valutazione.

Le rilevazioni cliniche sono state effettuate utilizzando Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay, 1987), che ha permesso la stima della sintomatologia positiva e negativa durante il periodo di studio.

Infine alla luce del fatto che nella popolazione di pazienti affetti da schizofrenia molti sono mancini abbiamo somministrato sia ai controlli che ai pazienti l'Oldfield Handedness Inventory, un test per valutare il mancinismo.

	Pazienti (n=24)	Controlli (n=20)	t(19)	p
	Media ± DS	Media ± DS		
Età	37,2±10,23	35,1 ± 9,95	0,65	0,52
Età di Esordio	24.8±6,2			
Durata di Malattia	12,7±6,96			
PANSS Totale	72,57±14,49			
Sintomi Positivi	16±4,58			
Sintomi Negativi	21,66±5,42			
Errori ToM	2,78±1,14	0,64±1,08	5,68	<0,001
Errori EMP	2,88±2,06	0,43±0,65	4,31	<0,001

Tabella 1. Caratteristiche clinico demografiche del campione e numero di errori nei due compiti effettuati.

### 5.3 ACQUISIZIONE BOLD fMRI

Per ogni soggetto è stata effettuata un'acquisizione di risonanza magnetica sia funzionale che strutturale: per indagare le possibili anomalie nella processazione di stimoli empatici e di teoria della mente ed eventuali alterazioni della morfometria cerebrale.

È stato usato un paradigma di attivazione visiva (tratto da Völlm et al., 2006) comprendente una serie di vignette, ognuna rappresentante una breve storia e divisa in cinque immagini, le cui ultime due figuravano i possibili finali. Le strisce sono state presentate a blocchi, ognuno dei quali introdotto da una diapositiva di istruzioni presentata per 6 secondi e appartenente ad una di quattro categorie:

- A. teoria della mente (ToM)
- B. empatia (Emp)
- C. causalità fisica, un personaggio (Fisico 1)
- D. causalità fisica, due personaggi (Fisico 2).

Ogni condizione è stata presentata due volte (così che il compito consistesse di otto blocchi in totale, ognuno dei quali contenente cinque strisce), utilizzando per ognuna due diversi set di stimoli, in modo che ogni striscia fosse vista una sola volta. Le prime tre vignette di ogni storia sono state proiettate in sequenza su uno schermo per 3 secondi ciascuna e senza intervallo, seguivano i due finali (di cui uno solo plausibile) su un'unica diapositiva e con tempo di permanenza di ulteriori 8 secondi; ai soggetti è stato chiesto di scegliere una di queste ultime due vignette quale finale della storia utilizzando una pulsantiera. La durata totale del compito ammontava a 13 minuti circa. La domanda introduttiva di ogni blocco è stata formulata in modo da coinvolgere il costrutto mentale corrispondente. Nella condizione ToM consisteva in “che cosa farà il personaggio principale?” e le strisce proponevano un personaggio di cui i soggetti sperimentali dovevano inferire le intenzioni; in queste storie non veniva rappresentata alcuna situazione sociale o emotivamente connotata. La condizione Emp veniva introdotta dalla domanda “che cosa farà sentire meglio il personaggio principale?” e gli scenari vedevano il protagonista, con cui l'osservatore doveva empatizzare per fornire la corretta risposta, coinvolto in interazioni sociali con altri. Le condizioni Fisico 1 e Fisico 2 (controllo per numero di personaggi e complessità) richiedevano comprensione della sola causalità fisica ed erano precedute dall'istruzione “che cosa farà il personaggio principale?”.

La scelta tra i due finali veniva espressa premendo selettivamente uno tra due bottoni di una pulsantiera.

Gli stimoli venivano proiettati in modo casuale su uno schermo nero e mostrati ai partecipanti allo studio tramite un piccolo specchietto posizionato al di sopra della bobina.

Prima dell'inizio del compito veniva testata la capacità dei soggetti di schiacciare il bottone, veniva inoltre attuata una brevissima prova di lettura per verificare che

l'immagine fosse a fuoco e se i soggetti fossero in grado di vedere in modo chiaro le figure.

#### **5.4 PROCESSAZIONE DEI DATI BOLD fMRI**

I dati ottenuti sono stati analizzati con SPM5 (statistical parametric mapping).

Le immagini sono state riallineate per correggere movimenti volontari e non del capo, normalizzate in base ad un volume campione EPI standard, basato sull'encefalo di riferimento dello Istituto Neurologico di Montreal, e sottoposte a smoothing spaziale per facilitare il confronto tra i vari soggetti.

Le risposte emodinamiche evocate sono state modellate in base ad una funzione delta adattata ad una funzione di risposta emodinamica e alla sua derivata, nel contesto del modello lineare generale. Una statistica *t di Student* ha permesso il confronto tra le diverse condizioni a livello individuale e per ogni soggetto è stata generata un'immagine media; queste immagini sono state combinate in una serie di contrasti lineari per verificare l'effetto di gruppo.

Le immagini funzionali, una volta processate, sono state inserite in un'analisi della varianza (ANOVA) con diagnosi e compito come fattori. È stata utilizzata un'analisi di congiunzione per individuare aree in cui le risposte neurali ad entrambi i compiti erano significativamente influenzate alla diagnosi

#### **5.5 PROCESSAZIONE DELLE IMMAGINI STRUTTURALI**

Le acquisizioni strutturali sono state processate utilizzando la toolbox VBM (VBM5.1) implementata in SPM5 che unisce segmentazione, correzione dei bias e normalizzazione in un modello unificato. L'analisi di gruppo (confronti tra pazienti e controlli) è stata effettuata tramite un'analisi della covarianza (ANCOVA) con il volume intra-cranico come covariata per individuare regioni in cui le differenze tra i gruppi non possano essere spiegate dalle differenze di volume totale. L'analisi è stata ristretta alle aree risultate significative nell'analisi precedente.

## 5.6 RISULTATI:

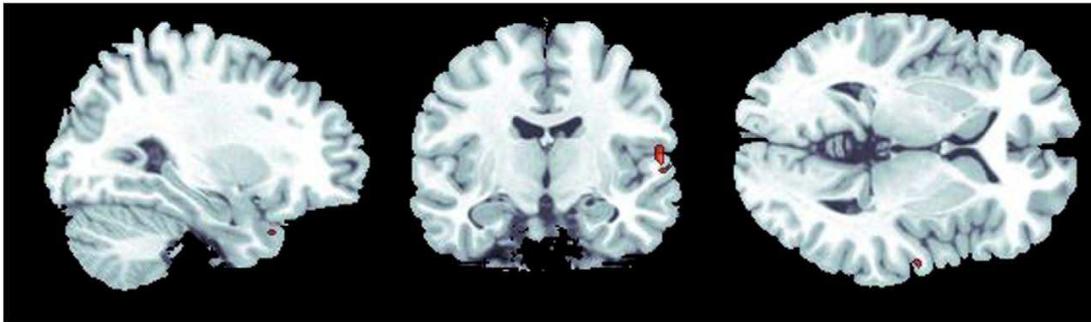
Imaging funzionale.

I risultati dell'analisi (Figura 1A-1B) mostrano che la diagnosi influenza significativamente la risposta neurale sia al compito di ToM che a quello di Empatia in diverse aree del lobo temporale con l'attivazione massima in una regione ampia che comprende le aree di Brodmann 42, 22, 43. In queste aree è stata osservata una doppia dissociazione con i pazienti che mostrano una maggiore risposta neurale al compito di teoria della mente nel giro temporale trasverso e nel giro temporale superiore (BA 42-22) ed una maggiore risposta al compito di empatia sempre nel giro temporale superiore (BA 22) mentre i controlli mostrano un opposto pattern di risposta (Figura 2 A-B).

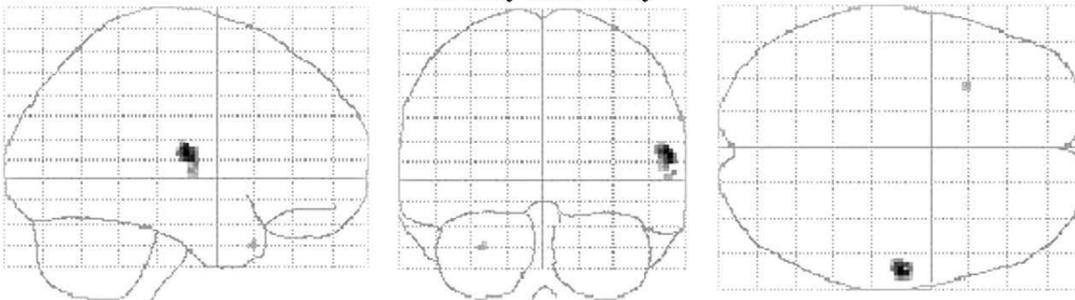
I pazienti mostrano una performance significativamente peggiore rispetto ai controlli in entrambi i compiti. Il numero totale di errori correla in modo significativo con le attivazioni neurali nelle aree del lobo temporale destro. Nel caso della teoria della mente una performance peggiore correla con un'attività maggiore mentre nel caso dell'empatia è stato individuato un pattern opposto.

Imaging strutturale.

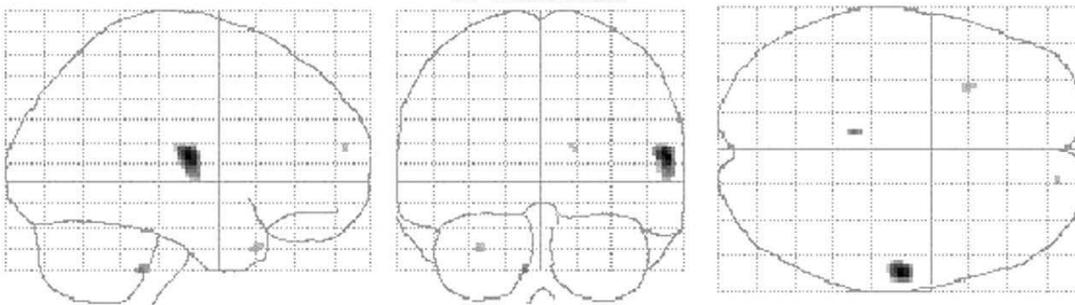
L'analisi del volume cerebrale nelle medesime aree sopracitate mostra una riduzione significativa del volume di materia grigia nei pazienti rispetto ai controlli nel giro temporale trasverso e nel giro temporale superiore posteriore. (Figura 1B)



**A. Gray matter only**

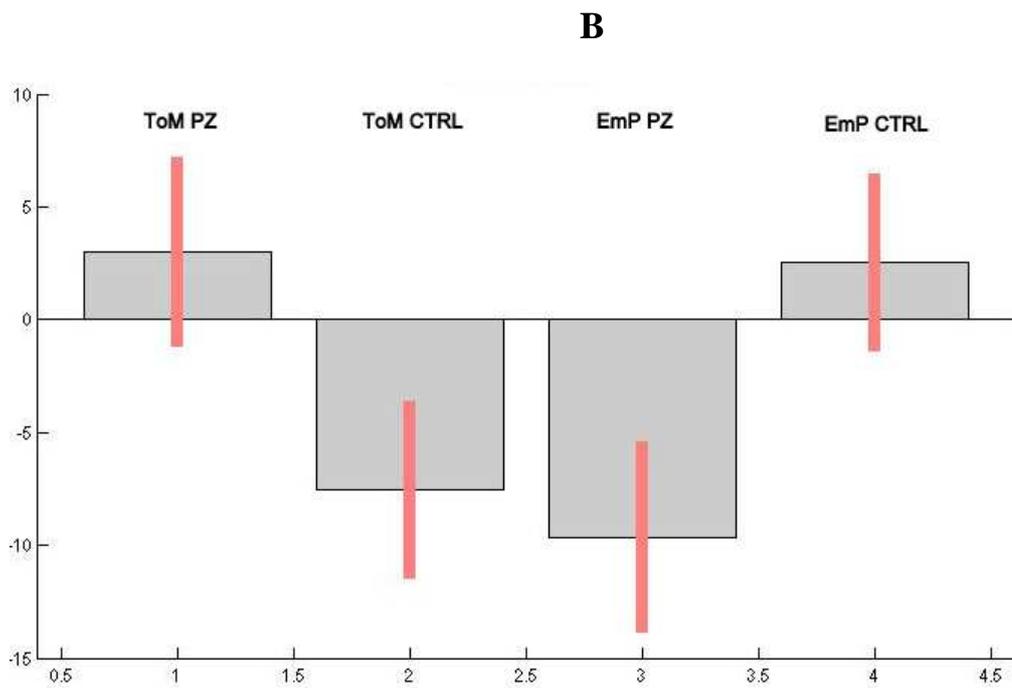
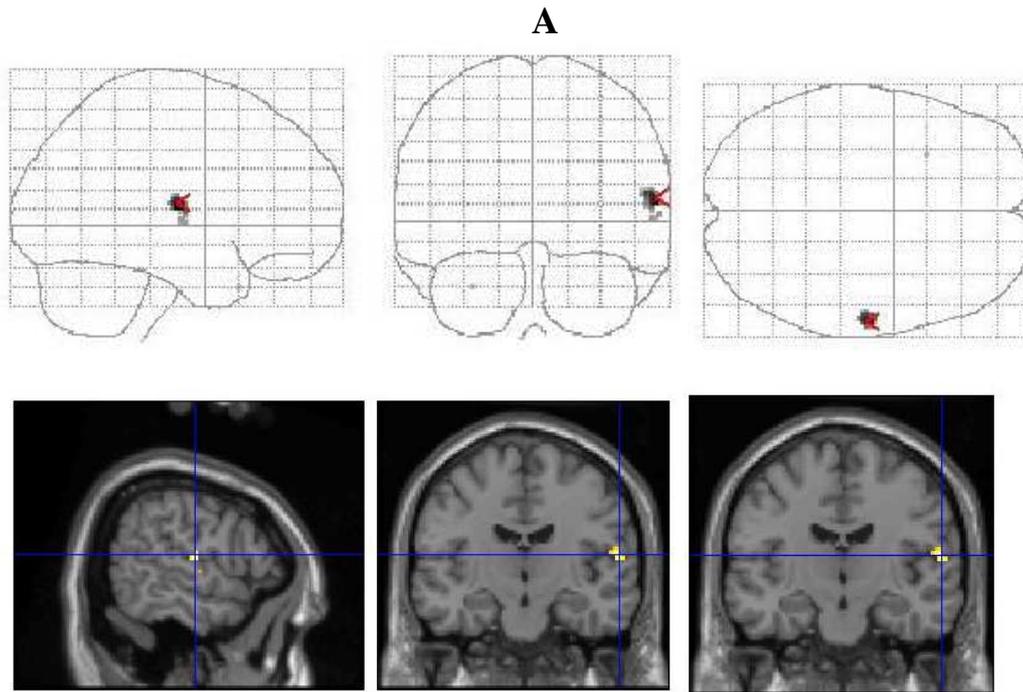


**B. Whole Brain**



**Figura 1**

Immagini glass-brain delle aree cerebrali in cui la diagnosi influenza la risposta neurale nel compito di ToM e di empatia, ristrette alla materia grigia (A) o includendo anche la materia bianca (B)



**Figura 1**

Immagini glass-brain delle aree cerebrali in cui si osserva una doppia dissociazione (Giro temporale superiore e trasverso) (A); direzione ed effetto delle differenze osservate (B).

## 5.7 DISCUSSIONE

Questo è il primo studio che combina risonanza magnetica BOLD e quella strutturale utilizzando il metodo VBM, per studiare teoria della mente ed empatia nella schizofrenia. Abbiamo utilizzato un paradigma che lega i due processi, empatia cognitiva ed affettiva (Vollm et al., 2006), per indagare l'influenza della schizofrenia sui correlati neurali e strutturali di questi processi. Quello che abbiamo osservato è che la diagnosi influenza le attivazioni in aree temporali coinvolte nella cognizione sociale e nel perspective taking. Un effetto massimale della diagnosi sulle risposte neurali è stata individuata nelle regioni laterali posteriori del giro temporale superiore trasverso (BA 42 e 22) in cui i pazienti mostrano una maggiore attivazione rispetto ai controlli in un compito di teoria della mente che coinvolge predizioni comportamentali e motivazioni. In queste regioni i pazienti, che avevano una prestazione peggiore, mostrano anche una riduzione di volume di materia grigia, suggerendo così che le differenze funzionali potrebbero essere correlate a specifiche anomalie strutturali. Allo stesso modo in un compito che si focalizza sull'empatia affettiva, i pazienti mostrano risposte neurali maggiori, peggiore prestazione e ridotto volume di materia grigia in un'area nel giro temporale superiore (BA22). La localizzazione delle differenze di gruppo conferma precedenti dati della letteratura. Le maggiori risposte neurali al compito di ToM nelle strutture temporali posteriori confermano i risultati di Brune (Brune et al. 2008) mentre attivazioni nell'area 22 in risposta a compiti che si focalizzano sull'empatia affettiva sono stati riportati in pazienti schizofrenici ma non nei controlli sani (Lee et al., 2006). Il lobo temporale è la regione parenchimale del cervello con il maggior numero di anomalie documentate nella schizofrenia (Honea et al., 2005; McCarley et al., 1999), ed uno studio recente ha riportato una progressiva riduzione di materia grigia del giro temporale superiore durante la transizione verso la psicosi (Takahashi et al., 2009). Anomalie nella PFC sono state descritte all'esordio della malattia (Farrow et al., 2005). Sugeriamo quindi che le anomalie osservate nel presente studio potrebbero fornire le basi biologiche per i deficit in social cognition mostrati dai pazienti schizofrenici. Tali deficit sono stati proposti giocare un ruolo importante nello sviluppo delle inesatte rappresentazioni delle intenzioni proprie e degli altri durante le interazioni sociali,

difficoltà di comunicazione ed eventualmente disturbo formale del pensiero e pensiero psicotico (Brune, 2005).

Sono presenti alcune limitazioni: alcune differenze significative sia funzionali che strutturali non superano la correzione per confronti multipli. La terapia farmacologica potrebbe aver influenzato i risultati anche se le differenze osservate sono risultate significative dopo avere controllato per la terapia inserendola come variabile confondente e sembrano quindi essere indipendenti dalla terapia.

Nonostante queste limitazioni questo studio rappresenta un'aggiunta significativa alla letteratura sulla schizofrenia.

## **6. CONCLUSIONI**

I due studi presentati rappresentano i primi tentativi di unire due tecniche molto diffuse di risonanza magnetica, BOLD e VBM nello studio della processazione emotiva e della social cognition. Nel primo studio abbiamo osservato come la gravità degli eventi stressanti infantili e la presenza della patologia schizofrenica influenzino sia la risposta neurale a stimoli emotivamente connotati che il volume di materia grigia nelle strutture cortico-limbiche implicate nella processazione emotiva.

Nel secondo studio abbiamo osservato che la diagnosi influenza sia la risposta neurale sia il volume di materia grigia nelle aree temporali coinvolte nella social cognition e nella capacità di assumere le prospettive altrui.

Entrambi gli studi suggeriscono quindi la presenza di un'associazione tra differenze funzionali e specifiche anomalie strutturali. I risultati ottenuti potrebbero quindi costituire la base biologica per i deficit mostrati dai pazienti affetti da schizofrenia nella social cognition in tutte le sue componenti, processazione delle emozioni, capacità di rappresentazione delle intenzioni proprie ed altrui ed empatia nei confronti degli altri.

## **BIBLIOGRAFIA**

Abell F., Krams M., Ashburner J., Passingham R., Friston K., Frackowiak R., Happe F., Frith C., Frith U., 1999. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *NeuroReport* 10 (8), 1647–1651

Abu-Akel A. (1999). Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics and Cognition*, 7:247–282.

Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* (1998);32:171–181.

Addington J, Addington D. 2008. Social and cognitive functioning in psychosis. *Schizophr Res.* Feb;99(1-3):176-81. Epub 2007 Aug 2

Adolphs R, Tranel D. Emotion recognition and the human amygdala. In *The Amygdala. A Functional Analysis*. Edited by Aggleton JP. London: Oxford University Press. (2000):587-630.

Adolphs R, Schul R, Tranel D. Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology.* (1997), 12:253-258.

Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D., 2002. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J Cogn Neurosci*; 14: 1264–74.

Aleman A., Kahn RS. Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Prog Neurobiol*, 77 (2005), 283–298.

Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cognit Sci.* (2000), 4:267-278.

Allison T, Puce A., Spencer D, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. I. Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*. (1999), 9:415-430.

American Psychiatric association. DSM IV. The Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington D.C.: The Association, (1994).

Andreasen N. (1986). Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin*, 12(3):473–482.

Andreasen NC, Calage CA, O'Leary DS. Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr Bull*. 2008 Jul; 34(4):708-19.

Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., Kumari, V., 2004. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr. Res.* 70, 117–145.

Archer J., Hay D.C., Young A.W. (1994). Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *British Journal of Clinical Psychology*. 33, 517–528.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*. (2000) Jun;11(6 Pt 1):805-21.

Asthana S, Mandal MK, Khurana H, Haque-Nizamie S. Visuospatial and affect recognition deficit in depression. *J Affect Disord*. (1998) Feb;48(1):57-62.

Bardenhagen F.J., Bowden S.C., Shields R.B., McKay V., Smith P.J., Vogrin S., Collins S.J., Cook M.J. (1999). Psychosocial and neuropsychological outcomes in two high-functioning males 20 years after traumatic brain injury. *Neurocase*; 5 (4), 325–343.

Baron-Cohen S., Ring H., Williams S., Wheelwright S., Bullmore E., Brammer M., Andrew C. (1999). Social Intelligence: the role of the amygdala. *Eur J Neur*; 11:1891-1898.

Baron-Cohen S., Ring H.A., Wheelwright S., Bullmore E.T., Brammer M.J., Simmons A., Williams, S.C. (1999). Social. intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1891–1898.

Baron-Cohen S., Wheelwright S. e Jolliffe T. (1997). Is there a "Language of the Eyes"? Evidence from Normal Adults, and Adults with Autism or Asperger Syn-drome. *Visual Cognition*, 4(3), 311-331.

Baron-Cohen S., Wheelwright S., Hill J., Raste Y. e Plumb I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 42(2),241-251.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Nov;147(11):1457-62.

Bartrop R, Lazarus RS, Luckhurst E, Kiloh L, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*. (1997), 1, p.834.

Bakwin H. (1942), "Loneliness in infants". *American Journal of Disorder in Children*, 63, pp.30-40

Bediou B, Asri F, Brunelin J. et al. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatr.* 191( 2007), 126–130.

Belliveau JW, Cohen MS, Weisskoff RM, Buchbinder BR, Rosen BR. 1991 Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging*. Feb;1(1):36-41. Review.

Benes FM, 2003. Why does psychosis develop during adolescence and early adulthood? *Curr Opin Psychiatry* 16: 317-319.

Berenbaum H, Valera EM., Kerns JG. Psychological trauma and schizotypal symptoms. *Schizophr Bull.* (2003), 29(1):143-52.

Binder E.B., Bradley R.G., Liu W., Epstein M.P., Deveau T.C., et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *Jama.* (2008), Mar 19;299(11):1291-305.

Blair R.J.R., Morris J.S., Frith C.D., Perrett DI, Dolan R.J. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain.* (1999), 122:883-893.

Blair, R. J. R., & Cipolotti, L., 2000. Impaired social response reversal: A case of acquired sociopathy. *Brain*, 123, 1122-1141

Bouhuys AL, Bloem GM, Groothuis TG. 1995. Induction of depressed and elated mood by music influences the perception of facial emotional expressions in healthy subjects. *J Affect Disord.* Apr 4;33(4):215-26.

Brekke JS, Nakagami E, Kee KS, Green MF. Cross-ethnic differences in perception of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2005); 77:289–298.

Brekke JS, Hoe M, Long J, Green MF. 2007. How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* Sep;33(5):1247-56. Epub 2007 Jan 25

Brody GH, Flor DL. 1998. Maternal resources, parenting practices, and child competence in rural, single-parent African American families. *Child Dev.* Jun;69(3):803-16

Brothers, L., 1989. A biological perspective on empathy. *The American Journal of Psychiatry*, 146, 10-19

Brown GW, Moran P. 1994. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes. I: A community survey. *Br J Psychiatry*. Oct;165(4):447-56

Brüne M, Lissek S, Fuchs N, Witthaus H, Peters S, Nicolas V, Juckel G, Tegenthoff M. (2008). An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia*. (In press).

Brüne M. (2005b). Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 28;133(2-3):135-47.

Brüne M., Brüne-Cohrs U. (2006) Theory of mind - evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*; 30:437-455

Brunet E., Sarfati Y., Hardy-Baylé M.C., Decety J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage*. 11(2):157-66.

Brunet-Gouet E. & Decety J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies *Psychiatry Res.* 1;148(2-3):75-92.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al : Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. (2003); 301:386 –389.

Calder AJ, Lawrence AD, Young AW: Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*. (2001), 2:352-363.

Camaioni L., 1995. A cura di “La teoria della mente”. Università Laterza – Psicologia, Bari.

Cannon M, Caspi A, Moffitt T et al. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry*. (2002); 59:449–456.

Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. 2003. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U S A*.100(9):5497-502

Chakrabarti B, Baron-Cohen S, 2006. Empathizing: neurocognitive developmental mechanisms and individual differences. *Prog Brain Res*; 156: 403-17

Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF. 2004. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*. Oct 15;82(2):217-25.

Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A., 2007. Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol*; 33: 781-789

Combs DR, Adams SD, Penn DL et al. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr Res*, 91(2007), 112–116.

Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, Paul RH, Sweet L, Tate D, Gunstad J, Stroud L, McCaffery J, Hitsman B, Niaura R, Clark CR, McFarlane A, Bryant R, Gordon E, Williams LM. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry*. (2006), May 15;59(10):975-82.

Combs DR, Adams SD, Penn DL, Roberts D, Tiegreen J, Stem P. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr Res.* (2007), Mar; 91(1-3):112-6. Epub 2007 Feb 12.

Corcoran R., Mercer G., Frith C.D., 1995. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17: 5–13.

Critchley HD, Daly E, Phillips M, Brammer M, Bullmore E, Williams S, et al.: Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic imaging study. *Hum Brain Map* (2000). 9:93-105.

Kelley KW, Dantzer R. Neuroendocrine-immune interactions. *Adv vet sci Comp Med.* (1990); 35: 283-305.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M. 2006. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* Jan;9(1):28-30

Davies M. & Stone T. (1995). *Mental Simulations: Evaluations and Applications.*

Davis M. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10(4), 1-17.

Davis, M. H., 1983. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44, 113–126.

Davis M. H. (1994). *Empathy: A Social Psychological Approach.* Dubuque, IA: Wm. C. Brown Communications.

Davis, M.H. (1996). *Empathy: A Social-Psychological Approach.* Westview.

De Waal FB, 2007. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol*; 59: 1–22.

Decety J, Jackson PL, 2004 Jun. The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Rev.*; 3(2): 71-100. Review.

Decety, J., & Chaminade, T., 2003b. When the self represents the other: A new cognitive neuroscience view of psychological identification. *Consciousness and Cognition*, 12, 577-596.

Dennett D.C. (1978). *Brainstorm: Philosophical Essays on Mind and Psychology*. MIT Press, Cambridge, MA.

Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W., 1999. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22, 615–621.

Dishion TJ. 1990. The family ecology of boys' peer relations in middle childhood. *Child Dev. Jun*;61(3):874-92

Dorian B.J., Keystone E., Garfinkel P.E., Brown G.M., Aberration in lymphocyte subpopulation and functions during psychological stress. *Clinical and Experimental Immunology*, (1982). 50, p.132.

Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. 2001. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA. Dec* 26;286(24):3089-96.

Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord.* 2008 Mar; 38(3):464-73.

Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ et al. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* (2001), 48, 235–253.

Edwards VJ, Holden GW, Felitti VJ, Anda RF. 2003. Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *Am J Psychiatry.* Aug; 160(8):1453-60.

Elfenbein HA, Ambady N. When familiarity breeds accuracy: cultural exposure and facial emotion recognition. *J Pers Soc Psychol.* (2003); 85:276–290.

Elgar K, Campbell R. Annotation: the cognitive neuroscience of face recognition: implications for developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* (2001); 42:705-17.

Enticott PG, Johnston PJ, Herring SE, Hoy KE, Fitzgerald PB. 2008 Mirror neuron activation is associated with facial emotion processing. *Neuropsychologia.* Sep;46(11):2851-4. Epub 2008 May 8.

Ernster BL, Sacks S, Selvin S. Cancer incidence by marital status: US third national cancer survey. *Journal of National Cancer Institute.* (1979).63, p.587.

Eslinger P.J. (1998). Neurological and neuropsychological bases of empathy. *European Neurology;* 39, 193–199.

Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AW. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2005 Nov 1;58(9):713-23. Epub 2005 Jul 5.

Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Apitz, A. M., Edwards, et al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the

leading causes of death in adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 14, 245–258

Field T.M., Woodson R., Greenberg R., & Cohen D., 1982. Discrimination and imitation of facial expression by neonates. *Science*, 218, 179-181.

Fodor J.A. (1983). *Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology*. Cambridge, Mass.: MIT Press

Fox N.A., 1991. If it's not left, it's right. *Electroencephalograph asymmetry and the development of emotion. American Psychologist*, 46, 863-872.

Fraley CR, Niedenthal PM, Marks M, Brumbaugh C, Vicary A. Adult attachment and the perception of emotional expressions: probing the hyperactivating strategies underlying anxious attachment. *J Pers.* (2006), Aug; 74(4):1163-90.

Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ: The role of corticotropin-releasing factor—norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry.* (1999), 46:1153–1166.

Friedman S, Smith L, Fogel D, Paradis C, Viswanathan R, Ackerman R, Trappler B. 2002. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *J Anxiety Disord*;16(3):259-72.

Frith C.D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. L. Erlbaum: Hove

Frith U. & Frith CD. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358(1431):459-73.

Fuchs T. Neurobiology and psychotherapy: an emerging dialogue. *Curr Opin Psychiatry.* (2004); 17:479–485.

Gallagher H.L. & Frith C.D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind' Trends Cogn Sci.; 7(2):77-83.

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, 11-21.

Gallese V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. Psycopathology; 36(4):171-80.

Garety P, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington P. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. Psychol Med. (2001); 31:189–195.

Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. 2006. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. Curr Biol;16(18):1824-9.

Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T et al. Basal ganglia volumes in drug-naïve first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. Psychiatr Res,(2007);154,199–208.

Goghari VM, Rehm K, Carter CS, MacDonald AW. Regionally specific cortical thinning and gray matter abnormalities in the healthy relatives of schizophrenia patients. Cereb Cortex. 2007 Feb;17(2):415-24.

Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. Avoxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. NeuroImage 14 (1 Pt 1), 21–36.

Gordon E, Coyle S, Anderson J, Healey P, Cordaro J, Latimer C, Meares R. 1992. Eye movement response to a facial stimulus in schizophrenia. Biol Psychiatry. Mar 15;31(6):626-9.

Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D: Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain*. (1997), 120:2029-2038.

Gregory C., Lough S., Stone V., Erzinclioglu S., Martin L., Baron-Cohen S., Hodges J. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain* 125, 752–764.

Gur R.E., McGrath C, Chan R.M., Schroeder L., Turner T., Turetsky B. I., Kohler C., Alsop D., Maldjian J., Ragland J.D., Gur R.C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1992-1999.

Haith MM, Bergman T, Moore MJ. 1977. Eye contact and face scanning in early infancy. *Science*. Nov 25;198(4319):853-5.

Halgren E, Rajj T, Marinkovic K, Jousmaki V, Hari R: Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. *Cereb Cortex*. (2000), 10:69-81.

Hall J, Whalley HC, McKirdy JW et al. Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biol Psychiatr*. (2008), 64,70–73.

Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, Reilly B, Bentall R. Childhood traumas and hallucinations in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. (2003);182:543–547.

Happé F.G.E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistics, mentally handicapped and normal children and adults. *J. Autism. Dev. Disord*. 24, 129–154.

Hardy-Baylé M.C., Sarfati Y., Passerieux C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: Toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, 29(3):459–471.

Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*. (2000): 11:43–48.

Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage*. (2002); Sep17(1):317-23.

Harrington L., Siegert R.J., McClure J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry*;10:249-286.

Harrison C, Fowler D. Negative symptoms, trauma, and autobiographical memory. *J Nerv Ment Dis*. (2004); 192:745–753.

Hatfield, E., Cacioppo, J., Rapson, R., 1994. *Emotional Contagion*. Cambridge University Press, New York.

Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI: The distributed human neural system for face perception. *Trends Cognit Sci*. (2000), 4:223-233.

Heim C, Newport D, Graham Y et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *J Am Med Assoc*. (2000); 284:592–597.

Hoffman M.L., 1978. Toward a theory of empathic arousal and development. In M.R. Lewis, L.A. Rosenblum (ed.). *The development of Affect* (227-256). New York: Plenum.

Hoffman M.L. (1982). Development of prosocial motivation: Empathy and guilt. In N. Eisenberg-Berg, (Ed.), *Development of Prosocial Behavior*. NY: Academic Press, 281-313.

Hoffman M.L. (1984). Interaction of affect and cognition in empathy. In C. Izard, J. Kagan & R. Zajonc (Eds.), *Emotions, cognition, and behavior* (pp.103-131). New York: Cambridge University Press.

Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophr Res.* 2008 Oct; 105(1-3):165-74.

Hynes, C.A., Baird, A.A., Grafton, S.T., 2006. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 44 (3), 374–383.

Hoffman M.L. (1987). The contribution of empathy to justice and moral judgement. In N. Eisenberg & J. Strayer (Eds.), *Empathy and its development* (pp. 47-80). New York: Cambridge University Press.

Hogan R. (1969). Development of an empathy scale, *Jour. of Consulting and Clinical Psychology*, 33, p. 307-316.

Hooker C. & Park S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 112, 41–50.

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. (2005); Dec;162(12):2233-45

Honea R., Meyer-Lindenberg A., Hobbs K.B., Pezawas L., Mattay V.S., Egan M.F., Verchinski B., Passingham R.E., Weinberger D., Callicott J.H., 2008. Is Gray Matter Volume an Intermediate Phenotype for Schizophrenia? A Voxel-Based Morphometry Study of Patients with Schizophrenia and Their Healthy Siblings. *Biology Psychiatry*; 63: 465–474.

Honig A, Romme M, Ensink B, et al. Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients. *J Nerv Ment Dis.* (1998); 186:646–651.

House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. Social relationships and health. *Science.* (1988). 241, 540–545.

Huiznick A, Mulder E, Buitelaar J. Prenatal stress and risk for psychopathology. *Psychol Bull.* (2004); 130:115–142.

Ickes, W. (1997). *Empathic accuracy.* New York: Guilford.

Iidaka T, Okada T, Murata T, Omori M, Kosaka H, Sadato N, Yonekura Y: An fMRI study of age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces. *Soc Neurosci Abstr* (2001), 550.3.

Jabbi M, Swart M, Keysers C. 2007. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *Neuroimage*;34(4):1744-53.

Janik SW, Wellens AR, Goldberg ML, Dell'Osso LF. 1978 Eyes as the center of focus in the visual examination of human faces. *Percept Mot Skills.* Dec;47(3 Pt 1):857-8.

Jarrold C., Butler DW, Cottingham E.M., Jimenez F. (2000). Linking theory of mind and central coherence bias in autism and in the general population. *Dev. Psychol.* 36, 126–138.

Jemmot G.B., Borysenko J.Z., Borysenko M., McClland D.C., Chapman R., Meyer D., Benson H., (1983), “academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary immunoglobulins”. *Lancet*, 1, p. 1400.

Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM, 2005. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage*; 25: 1023–1030.

Jones N.A., Diego N.A., Field T.M., Fox N.A., Lundy B., & Davalos M, 1997b. EEG activation in one month old infants of depressed mother. *Development and Psychopathology*, 9, 491-505.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. (2003) *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana. pp. 362-371.

Kaplan JT, Iacoboni M, 2006. Getting a grip on other minds: mirror neurons, intention understanding, and cognitive empathy. *Soc Neurosci*; 1: 175–83.

Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. (2003). 160:13–23.

Kawasaki H, Adolphs R, Kaufman O, Damasio H, Damasio AR, Granner M, Bakken H, Hori T, Howard MA: Single-unit responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. (2001), 4:15-16.

Kee KS, Green MF, Mintz JM, Brekke JS. Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr Bull*. (2003); 29:487–497.

Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: Toward an integrated model. *Am J Psychiatry*. (1993), 150:1139–1148.

Kerr N., Dunbar R.I.M., Bentall R.P. (2003). Theory of mind in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord*. 73, 253–259.

Kiecolt-Glaser J.K, Glaser R Psychosocial influences on Herpes virus latency. *Virus, Immunity and Mental Disorder*. (1987). Plenum Press, New York, pp. 403-412.

Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O’Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto et al, 2000. Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*; 157(4): 542–8.

Kraus, A.S., Lilienfielfeld, A.M. Some epidemiologic aspects of the high mortality rate in the young widowed group. *Journal of Chronic Disease*. (1959), 10, pp.207-217.

Kring AM, Kerr SL, Smith DA, Neale JM. (1993). Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *J Abnorm Psychol*. 102(4):507-17.

Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M et al. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br J Psychiatr*. (2005), 187, 523–528.

Làdavvas E. & Berti A. *Neuropsicologia*. pp.97-105. Il Mulino, 2002.

House JS, Landis KR, Umberson D. 1988. Social relationships and health. *Science*. Jul 29;241(4865):540-5.

Langdon R & Coltheart M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition*. 3;71(1):43-71.

LeDoux J.E. (1987). Emotion. In *Handbook of Physiology*. 1: The Nervous System, a cura di P.Pliner, K. Blankenstein e I.M. Spigel, New York, Academic Press.

Lee K.H., Farrow T.F.D., Spence S.A. & Woodruff P.W.R. (2004). Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychological Medicine*; 34, 391–400.

Leslie A., Frith U. , 1988. “Autistic children’s understanding of seeing, knowing and believing”. *British Journal of Develpmental Psychology*, 6: pp.315-324.

Lieberman MD, Eisenberger NI, Crockett MJ, Tom SM, Pfeifer JH, Way BM. 2007. Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity in response to affective stimuli. *Psychol Sci.* May;18(5):421-8

Liu L, Ioannides AA, Streit M: Single trial analysis of neurophysiological correlates of the recognition of complex objects and facial expressions of emotion. *Brain Topogr.* (1999), 11:291-303.

Manor BR, Gordon E, Williams LM, Rennie CJ, Bahramali H, Latimer CR, et al. Eye movement reflect impaired face processing in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* (1999), 46:963-9.

Marjoram D., Job D.E., Whalley H.C., Gountouna V.E., McIntosh A.M., Simonotto E., Cunningham-Owens D., Johnstone E.C., Lawrie S. (2006). A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage.* 15;31(4):1850-8.

Martin R.A., Berry G.E., Dobransky T., Horne M., & Dogson P.G., 1996. Emotion perception threshold: individual differences in emotional sensitivity. *Journal of Research in Personality*, 30, 290-305.

Maylor E.A., Moulson J.M., Muncer A.M., Taylor L.A., (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *Br. J. Psychol.* 93, 465–485.

Mazza M., De Risio A., Surian L., Roncone R., Casacchia M., 2001. Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 47: 299–308

McEwen, B. S., & Stellar, E.. Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, (1993),153, 2093–2101.

Mechelli A., Cathy J Price, Karl J. Friston, John Ashburner: Voxel-based morphometry of the human Brain: methods and applications. *Current medical imaging.* (2005), Gen 1.

Mehrabian A. & Epstein N. (1972). A measure of emotional empathy, *Jour. of Personality*; 40, 525-543.

Mitchley N.J., Barber J., Gray Y.M., Brooks N., Livingston M.G. (1998). Comprehension of irony in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3:127–138.

Myin-Germeys L, Krabbendam P, Delespaul P, Van OS J. Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychol Med.* (2003), 33:327–333.

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, 847–854.

Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia *Schizophr Res.* 92(1-3):85-9.

Morris JS, deGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ: Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain.* (2001), 124:1241-1252.

Morrison RL, Bellack AS, Bashore TR. Perception of emotion among schizophrenic patients. *J Psychopathol Behav Assess.*(1988), 10:319–332.

Morrison A. The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behav Cogn Psychother.* (2001), 29:257–276.

Morrison AP, Kilcommons AM,. 2005. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand.* Nov;112(5):351-9.

Mueser KT, Doonan R, Penn DL, et al. Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* (1996), 105:271–275.

Musselman, D. L., & Nemeroff, C. B. Depression really does hurt your heart: stress, depression, and cardiovascular disease. *Progress in Brain Research.* (2000), 122, 43–59.

Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K,

Nagumo S, Kubota K, Fukuda H.: Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol.* (1999), 82:1610-1614.

Nemeroff CB: The preeminent role of early untoward experience on vulnerability to major psychiatric disorders: The nature-nurture controversy revisited and soon to be resolved. *Mol Psychiatry.* (1999), 4:106 –108.

Nummenmaa L, Hirvonen J, Parkkola R, Hietanen JK. 2008. Is emotional contagion special? An fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy. *Neuroimage.* Nov 15;43(3):571-80. Epub 2008 Aug 26.

Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci.* (2005), May; 9(5):242-9.

Offen L, Thomas G, Waller G. Dissociation as a mediator in the relationship between recalled parenting and the clinical correlates of auditory hallucination. *Br J Clin Psychol.* (2003), 42:231–241.

Persad SM, Polivy J. Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol.* (1993), Aug;102(3):358-68.

Perrett DI, Rowland D, Williams SCR: A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature.* (1997), 389:495-498.

Perry JC. A prospective study of life stress, defenses, psychotic symptoms, and depression in borderline and antisocial personality disorders and bipolar type II affective disorder. *J Pers Disord.* (1988), 2:49–59.

Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET,

Phillips ML, Williams L, Senior C et al.: A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatr Res.* (1999), 92 11–31.

Phillips ML, David AS. Facial processing in schizophrenia and delusional misidentification: cognitive neuropsychiatric approaches. *Schizophr Res.* (1995), 17:109-14.

Pinkham AE, Sasson NJ, Calkins ME, et al.: The other-race effect in face processing among African-American and Caucasian individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* (2008), 165:639–645.

Platek, S.M., Keenan, J.P., Gallup, G.G., Mohamed, F.B., 2004. Where am I? The neurological correlates of self and other. *Cogn. Brain Res.* 19, 114–122.

Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* (2000), Sep; 6(6):649-58

Preston SD, de Waal FB, 2002. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci*; 25: 1-20; discussion 20-71.

Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol.*, 2005 Mar;18(1):28-36.

Read J, Agar K, Argyle N, Aderhold V. Sexual and physical assault during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychol Psychother Theory Res Pract.* (2003), 76:1–22.

Repetti, R. L., Taylor, S. E., & Seeman, T. E. Risky families: Family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychological Bulletin*. (2002), 128, 330–366.

Richards A, French CC, Calder AJ, Webb B, Fox R, Young AW. Anxiety-related bias in the classification of emotionally ambiguous facial expressions. *Emotion*. (2002), Sep;2(3):273-87

Ridgway GR, Henley SM, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC. Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*. (2008), May 1;40(4):1429-35.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L, 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*; 3: 131–141.

Rosenberg Stanley D., Weili Lu, Kim T. Mueser, et al. Correlates of Adverse Childhood Events Among Adults With Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatric Services*. (2007), Vol. 58 No. 2.

Ross CA, Joshi S. 1992. Schneiderian symptoms and childhood trauma in the general population. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug;33(4):269-7

Rubinow DR, Post RM. 1992. Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 31(9):947-53.

Russell T.A., Rubia K., Bullmore E.T., Soni W., Suckling J., Brammer M.J., Simmons A., Williams S.C., Sharma T. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*.157(12):2040-2.

Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Brunet E, Widlöcher D. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res.* 25;37(2):183-90.

Sarfati Y, Passerieux C, Hardy-Baylé M. (2000). Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology.* 33(5):246-51.

Sarfati Y., Hardy-Baylé M.C., Nadel J., Chevalier J.F., Widlocher D. (1997b). Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognit Neuropsych,* 2:1–17.

Sarfati Y., Hardy-Baylé M.C., Besche C., Widlocher D. (1997a). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: A non-verbal exploration with comic strip. *Schizophrenia Research,* 25:199–209.

Saxe R, Kanwisher N, 2003. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *Neuroimage;* 19: 1835–42.

Schneider F., Weiss U., Kessler C., Salloum J.B., Posse S., Grodd W., Mueller-Gaertner H.W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr. Res.* 34, 133–142.

Schleifer S.J., Keller S.E., Camerino M., Thorton J.C. (1983), „Suppression of lymphocyte stimulation following breavement” *Journal of American Medical Association,* 250, p.374

Scholl B.J. & Leslie A., (1999). Modularity, development and ‘theory of mind’. *Mind Lang* 14, 131–153.

Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D (2008). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*. 2008, Oct 29.

Shamay-Tsoory S.G., Shur S., Harari H., Levkovitz Y.(2007). Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology*. Jul;21(4):431-8.

Shamay-Tsoory S.G., Tomer R., Berger B.D., Aharon-Peretz J. (2003). Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*. 1;15(3):324-37.

Shamay-Tsoory S.G., Tomer R., Berger B.D., Goldsher D., Aharon-Peretz J. (2005). Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol*;18(1):55-67.

Shamay-Tsoory S.G., Tomer R., Yaniv S., Aharon-Peretz J. (2002). Empathy deficits in Asperger syndrome: a cognitive profile. *Neurocase*; 8, 245–252.

Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, Suckling J, Simmons A, Bullmore ET, Woodruff PW, David AS. 2002 A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*. Dec;12(12):1331-41.

Sheline YI. 1996. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Mol Psychiatry*. Sep;1(4):298-9

Shenton ME, C.C. Dickey, M. Frumin and R.W. McCarley, A review of MRI findings in schizophrenia, *Schizophrenia Research*. (2001), 49 pp. 1–52.

Shimizu T, Shimizu A, Yamashita K, Iwase M, Kajimoto O, Kawasaky T. Comparison of eye movement patterns in schizophrenics and normal adults during examination of facial affect displays. *Percept Mot Skills*. (2000), 91(3Pt2):1045-56.

Shupp H.T., Junghofer M., Weike A.I., & Hamm A.O., 2003. Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychological Science*, 14(1), 7-13.

Silve H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. 2003. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.160:1809-16.

Simpson J., Done J., Vallée-Tourangeau F, 1998. An unreasoned approach: A critique of research on reasoning and delusions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3: 1–20.

Singer T., Seymour B., O’Doherty J.P., Stephan K.E., Dolan R.J., Frith C.D., 2006. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439, 466–469.

Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303:1157–62.

Sjoberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, Ohrvik J, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol*. (2006), Aug; 9(4):443-9. Epub 2005 Sep 15.

Snowden, J., Gibbons, Z., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happé F., Neary D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington’s disease. *Neuropsychologia* 41, 688–701.

Somers A.R.: Merital status, healt and use of healt services. *Journal of American Medical Association*. (1979), 241, p.647.

Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A, 2001. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*; 178: 344– 351.

Spinella M. (2005). Prefrontal substrates of empathy: psychometric evidence in a community sample. *Biol Psychol*; Vol. 70, 3:175-81.

Spitz R.A. Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *The psychoanalytic Study of the Child*. (1945), 15, pp. 53-74

Spitz R.A. Hospitalism: a follow up report—. *The psychoanalytic Study of the Child*. (1946), 2, pp.113-117.

Stone V.E., Baron-Cohen S., Knight R.E. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *J. Cogn. Neurosci*. 10: 640–656.

Streit M, Wölwer W, Gaebel W.1997. Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 24(3):311-7

Strayer J. (1987). Picture-story indices of empathy. In N. Eisenberg e J. Strayer (a cura di), *Empathy and its development*. Cambridge University Press, New York.

Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brébion G, Travis MJ, Phillips ML. Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*. (2004), Apr; 18(2):212-8.

Taylor S.F., Liberzon I., Decker L.R., Koeppe R.A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia, *Schizophr. Res*. 58, 159–172.

Taylor SE, Eisenberger NI, Saxbe D, Lehman BJ, Lieberman MD. Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress. *Biol Psychiatry*. (2006), Aug 1;60 (3):296-301.

Thomas KM, Drevets WC, Whalen PJ, Eccard CH, Dahl RE, Ryan ND, Casey BJ: Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biol Psychiatry* (2001), 49:309-316.

Varney N.R., Menefee L. (1993). Psychosocial and executive deficits following closed head injury: implications for orbital frontal cortex. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*; 8 (1), 32–44.

Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* (2004),128:155–165.

Verbrugge L.M., (1979), “Marital status and health”. *Journal of Marriage and Family*, 41, p.267

Vita, A., Peri, L.D., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82, 75–88.

Vollm B., Taylor A., Richardson P., Corcoran R., Stirling J., McKie S., Deakin J.F.W. and Elliott R. (2006). Neuronal Correlates of Theory of Mind and Empathy: A Functional Magnetic Resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*. 1;29(1):90-8.

Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ: Effects of attention and emotion on face processing in the human brain. An event-related fMRI study. *Neuron*. (2001), 30:829-41.

Walker EF, Diforio D. 1997. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev.* Oct;104(4):667-85. Review.

Walston F., Blennerhassett R.C., Charlton B.G. (2000). “Theory of mind,” persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5:161–174.

Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*. (1995), Aug 26; 346(8974):552-7.

Vaughn CE. 1989. Expressed emotion in family relationships. *J Child Psychol Psychiatry*. Jan;30(1):13-22. Review

Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL: A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion* (2001), 1:70-83.

Whalley HC, Simonotto E, Marshall I, Owens DGC, Goddard NG, Johnstone EC, Lawrie SM, 2005. Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia, *Brain*; 128: 2097–2108.

Wicker B., Keysers C., Plailly J., Royet J., Gallese V., Rizzolatti G. (2003). Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*; 40:655–64.

Wild B, Erb M, Bartels M: Are emotions contagious? Evoked emotions while viewing emotionally expressive faces: quality, quantity, time course and gender differences. *Psychiatry Res*. (2001), 102:109-124.

Williams LM, Loughland CM, Gordon E, Davidson D. 1999. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophr Res*. Dec 21;40(3):189-99.

Wimmer H. & Perner J. (1983). Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*.;13(1):103-28.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET, 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 157: 16–25.

Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D, 2000. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*; 30: 491–504. *NeuroReport* 10 (8), 1647–1651.

Abu-Akel A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*; 43, pp. 29–40