



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA E SANITA' PUBBLICA
SEZIONE DI PSICHIATRIA E PSICOLOGIA CLINICA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE PSICOLOGICHE E PSICHIATRICHE
CICLO XXI

TESI DI DOTTORATO

Studio con risonanza magnetica del giro temporale superiore
e delle sue sottoaree nella schizofrenia: rilevanza per le
dimensioni neurolinguistiche

S.S.D. MED/25

Coordinatore: Prof. Carlo Alberto Marzi

Tutor: Prof. Michele Tansella

Co-Tutor: Dr. Paolo Brambilla

Dottoranda: Dr.ssa Cinzia Perlini

INDICE

Introduzione.....	5
Capitolo 1 - <i>Imaging</i> a risonanza magnetica, schizofrenia e linguaggio.....	8
1.1 L' <i>imaging</i> a risonanza magnetica e lo studio delle alterazioni morfofunzionali nella schizofrenia.....	8
1.2 Il linguaggio dal punto di vista della teoria dell'evoluzione.....	10
1.3 Eloquio normale ed "eloquio schizofrenico".....	12
1.4 Il legame tra linguaggio e schizofrenia.....	17
1.5 Il superamento del modello basato sugli studi sull'afasia.....	20
1.6 Il giro temporale superiore, il giro di Heschl, il planum temporale e il linguaggio.....	22
1.7 Il giro temporale superiore, il giro di Heschl, il planum temporale nella letteratura sulla schizofrenia.....	27
Capitolo 2 - Descrizione dello studio.....	33
2.1 Scopo dello studio.....	33
2.2 Il campione.....	34
2.3 Le sessioni di risonanza magnetica (MRI).....	37
2.4 Il processamento dei dati.....	39
2.5 La delimitazione delle aree anatomiche di interesse.....	41
2.5.1 Il giro temporale superiore (GTS).....	41
2.5.2 Il giro di Heschl (HG).....	42
2.5.3 Il planum temporale (PT).....	46
2.6 La valutazione del linguaggio.....	47
2.6.1 Il <i>task</i> narrativo	47
2.6.2 La conversazione semi-strutturata	49
2.6.3 Il test di comprensione grammaticale.....	50
2.6.4 Il test di comprensione di metafore e idiomi.....	52
2.7 L'analisi della produzione linguistica.....	54
2.8 L'analisi statistica dei dati.....	57
Capitolo 3 - Risultati e discussione.....	59
3.1 Risultati relativi ai dati volumetrici.....	59

3.1.1 Confronto tra gruppi - volumi GTS-HG-PT.....	59
3.1.2 Confronto tra gruppi - indice di asimmetria del PT.....	59
3.1.3 Confronto nel campione stratificato per la variabile sesso - volumi GTS-HG-PT.....	60
3.1.4 Confronto nel campione stratificato per la variabile sesso - indice di asimmetria del PT.....	61
3.1.5 Correlazioni tra volumi e variabili socio-demografiche e cliniche.....	63
3.2 Risultati relativi alla valutazione del linguaggio.....	63
3.2.1 Risultati relativi alla produzione linguistica (<i>task</i> narrativo e conversazione semi-strutturata).....	63
3.2.2 Risultati relativi alla comprensione linguistica.....	65
3.2.3 Risultati al test di comprensione di idiomi e metafore.....	66
3.3 Correlazioni tra volumi e dimensioni linguistiche.....	68
3.4 Discussione.....	69
3.5 Punti di forza dello studio.....	76
3.6 Limiti dello studio.....	77
Conclusioni.....	79
Bibliografia.....	81

Introduzione

La schizofrenia è un disturbo mentale che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale. Sebbene i sintomi possano presentarsi con vari livelli di gravità e con caratteristiche diversificate, la schizofrenia rappresenta un disturbo cronico che coinvolge la sfera comportamentale, cognitiva, emozionale e sociale dell'individuo, e che per tale ragione ha un impatto notevole sia sulla vita delle persone che ne sono affette sia su quella dei loro familiari. Le ipotesi eziopatogenetiche della schizofrenia hanno preso in considerazione fattori di vario tipo, sia genetici che ambientali. Le ricerche condotte negli ultimi anni hanno inoltre evidenziato una stretta associazione tra la schizofrenia e i fattori morfofunzionali cerebrali, confermando in parte la previsione di Kraepelin (1920) e di Bleuler (1911) che questo disturbo fosse in qualche modo legato a grossolane anomalie del cervello.

Tra i deficit cognitivi che caratterizzano il disturbo, l'"eloquio schizofrenico" (McKenna & Oh, 2005) ha ricevuto una grande attenzione da parte degli studiosi. Esso viene elencato tra i sintomi della schizofrenia dai due principali manuali diagnostici utilizzati nella pratica medica, ovvero il DSM-IV e l'ICD-10. Il primo include ad esempio l' "*eloquio disorganizzato*" come una delle manifestazioni caratteristiche del disturbo. Il secondo indica "*interru-*

zioni o interpolazioni nel corso del pensiero che determinano un linguaggio incoerente e inappropriato o neologismi” come parte integrante della malattia.

Lo studio del linguaggio nella schizofrenia riveste notevole importanza per almeno due fattori: il primo fa riferimento alla dimensione sociale colpita dalla malattia. Poiché infatti il linguaggio rappresenta il più potente e versatile strumento di comunicazione tra gli individui, è possibile ipotizzare che un deficit a questo livello influisca sulle relazioni sociali e sulla qualità della vita delle persone che ne sono colpite. Il secondo fattore si riferisce all'utilità di poter identificare eventuali deficit linguistici nella fase prodromica o precoce della malattia, così da sviluppare strategie di intervento di tipo preventivo e protettivo nei confronti dei soggetti più a rischio di sviluppare il disturbo.

Sia le ricerche svolte su pazienti neurologici che quelle condotte mediante tecniche di *imaging* hanno indicato diverse aree cerebrali come possibile substrato anatomico della produzione e della codifica del linguaggio, regioni che risultano in vario modo alterate nella schizofrenia. Tra queste, il giro temporale superiore e le sue sottoaree hanno attirato l'interesse degli studiosi negli ultimi decenni in quanto verosimilmente importanti anche per spiegare due importanti sintomi della patologia schizofrenica: le allucinazioni uditive e i disturbi formali del pensiero.

Il presente studio si propone pertanto:

- 1- di investigare mediante la risonanza magnetica strutturale le aree del lobo temporale che sembrano svolgere un ruolo di primo piano nella codifica e nella produzione del linguaggio (giro temporale superiore, giro di Heschl, planum temporale), sia in un gruppo di soggetti con diagnosi di schizofrenia che in un gruppo di soggetti sani;
- 2- di indagare, in un sottocampione di questi gruppi, sia le dimensioni linguistiche che la comprensione degli aspetti non letterali dell'eloquio mediante l'utilizzo di appositi *task*;

3- di evidenziare le eventuali correlazioni tra il volume delle aree studiate, le componenti linguistiche e alcune variabili cliniche e socio-demografiche.

In particolare, nel primo capitolo verranno descritti la metodica della risonanza magnetica e il notevole contributo che il suo impiego ha portato alla conoscenza del substrato neurofisiologico della schizofrenia. Verrà inoltre inquadrata la stretta relazione che sembra esistere tra disturbo schizofrenico e linguaggio, con una descrizione del modo in cui l'eloquio schizofrenico si distingue dall'eloquio "normale". Per quanto riguarda il giro temporale superiore e le sue sottoaree, sarà fatta una panoramica degli studi presenti in letteratura sia per quanto riguarda il dibattito tra gli studiosi sulla definizione dei limiti anatomici, sia dal punto di vista del loro ruolo all'interno del network di aree cerebrali che funge da substrato alla funzione linguistica, e di come tale ruolo risulti alterato nella schizofrenia.

Il secondo capitolo conterrà una descrizione dettagliata della metodologia utilizzata nello studio, sia per quanto riguarda l'indagine anatomica delle aree di interesse sia dal punto di vista della valutazione linguistica.

La terza parte sarà infine dedicata alla presentazione dei risultati e alla discussione degli stessi alla luce delle più recenti teorie sulla schizofrenia e il linguaggio.

Capitolo 1

***Imaging* a risonanza magnetica, schizofrenia e linguaggio**

1.1 L'*imaging* a risonanza magnetica e lo studio delle alterazioni morfofunzionali nella schizofrenia

L'*imaging* a risonanza magnetica (dall'inglese *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), introdotto nella ricerca clinica nei primi anni '80, è una tecnica di generazione di immagini basata sul principio fisico della risonanza magnetica nucleare. In base a tale principio, i nuclei di idrogeno (protoni), presenti con diverse concentrazioni nei vari tessuti che compongono l'organismo, sottoposti ad un campo magnetico intenso ed uniforme e ad onde radio di frequenza adeguata a stimolarne i nuclei, emettono un segnale elettromagnetico che, registrato da appositi sensori e convertito in immagini, fornisce una visualizzazione dell'anatomia corporea. Grazie all'elevata definizione anatomica e alla qualità delle immagini ottenute, la MRI rappresenta ancora oggi la tecnica di elezione per le indagini radiologiche di tipo strutturale. E' inoltre una metodica non invasiva che non sottopone a radia-

zioni ionizzanti, permette scansioni orientate in qualsiasi piano dello spazio e sofisticate ricostruzioni tridimensionali. Tale tecnica è infine dotata di un elevato potere di risoluzione che rende possibile una fine distinzione tra sostanza grigia, sostanza bianca e fluido cerebrospinale.

Le indagini condotte attraverso la MRI hanno consentito di fare notevoli progressi nella comprensione del substrato biologico della schizofrenia. Un interessante lavoro di Shenton (Shenton et al., 2001) ha preso in esame tutte le ricerche condotte con MRI dal 1988 al 2000. L'insieme di queste indagini ha da un lato confermato i risultati di precedenti studi post-mortem (Ward et al., 1996), dall'altro ha ribadito l'importanza della MRI come strumento per lo studio della morfologia cerebrale.

Sia il lavoro di Shenton che alcune meta-analisi (Ward et al., 1996; Wright et al., 2000) su studi condotti con MRI hanno messo in luce anomalie sia corticali che sottocorticali nei soggetti affetti da schizofrenia. Tra i risultati più replicati vi sono: l'aumento degli spazi liquorali (ventricoli laterali, 3° ventricolo e solchi corticali); la riduzione del volume cerebrale e intracranico totale con aumento del volume extra-cerebrale; la riduzione volumetrica e l'alterazione della sostanza grigia a carico dei lobi frontale (in particolare dell'area prefrontale), parietale (giro angolare e sopramarginale), temporale (giro temporale superiore, planum temporale). A livello sottocorticale sono inoltre state evidenziate: una riduzione del complesso amigdala-ippocampo, anomalie a livello talamico, dei gangli della base e del setto pellucido. È stata inoltre riportata una alterazione del corpo calloso, ossia del complesso fascio di fibre nervose che connette i due emisferi cerebrali.

Le tecniche di *imaging* cerebrale, e in particolare l'introduzione più recente della *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI), hanno permesso non solo di approfondire il substrato neuroanatomico della schizofrenia, ma anche di delineare una mappa cerebrale del

linguaggio, consentendo così di studiare il legame tra linguaggio e schizofrenia, legame che verrà illustrato nei prossimi paragrafi.

1.2 Il linguaggio dal punto di vista della teoria dell'evoluzione

Il linguaggio rappresenta quasi certamente l'espressione più evoluta dell'intelligenza umana. Lo sviluppo, avvenuto all'incirca 30-40 mila anni fa, di un codice comunicativo così complesso ma allo stesso tempo duttile e universale ha consentito alla specie umana di compiere un vero e proprio salto evolutivo, non solo grazie alla conquista della parola ma anche di quelle possibilità di astrazione e di pensiero che vanno di pari passo con la capacità di comunicare con gli altri individui della propria specie (Aglioti & Fabbro, 2006).

Alcuni studi (Rilling & Seligman, 2002; Arbib & Bota, 2003; Cobiauchi & Bertirotti, 2005) hanno cercato di spiegare da un punto di vista evoluzionistico lo sviluppo del linguaggio umano, in particolare confrontando le aree cerebrali che ne costituiscono il substrato nel cervello umano e nei primati non umani. La comparazione sia delle caratteristiche macroanatomiche (Gannon et al., 1998; Hopkins et al., 1998; Cantalupo & Hopkins, 2001) che citoarchitettoniche e miofibrillari (Buxhoeveden et al., 2001; Sherwood et al., 2003) ha rivelato una similitudine, anche nella asimmetria dei due emisferi, tra le aree coinvolte rispettivamente nel linguaggio umano (in particolare il lobo temporale) e nel ricco repertorio di segnali gestuali e vocali delle grandi scimmie antropomorfe. Tale analogia, che per alcuni studiosi sarebbe solo di tipo macroscopico-volumetrico, non verrebbe infatti mantenuta ad un livello microscopico e funzionale. La riorganizzazione nel cervello umano di circuiti neurali di aree già presenti e in forma asimmetrica nelle grandi scimmie, farebbe propendere per una visione del linguaggio umano come risultato di una evoluzione di una comunicazione di tipo gestuale (Hewes, 1973; Armstrong et al., 1995), ipotesi in linea con la scoperta dei neuroni specchio nella corteccia prefrontale delle scimmie analoga all'area

di Broca nell'uomo (Rizzolatti & Arbib, 1998), e avallata dalla scoperta nelle grandi scimmie di movimenti della bocca simili a movimenti motori fini (Waters & Fouts, 2002). Rilling & Seligman (2002) hanno individuato in un aumento della sostanza bianca cerebrale, e in particolare nel numero di assoni che proiettano dal lobo temporale alla corteccia prefrontale, anch'essa implicata nella produzione del linguaggio, il principale fattore di riorganizzazione cerebrale nel passaggio evolutivo dai primati non umani all'uomo. Nella specie umana, inoltre, il grande sviluppo delle aree associative temporo-parieto-occipitali ha consentito la convergenza di informazioni multimodali (uditive-visive-somatosensoriali), rappresentando in tal modo un aspetto cruciale per lo sviluppo del linguaggio (Cobianchi & Bertirotti, 2005).

La comunicazione verbale rappresenta la base sia dello sviluppo dell'individuo che della socializzazione umana. Dal punto di vista della formazione del Sè, lo sviluppo del linguaggio costituisce infatti la base della distinzione tra Sè e non Sè e quindi della coscienza e consapevolezza di sé stessi come individui. Inoltre, poiché veicolo di idee ed informazioni, esso rappresenta il fondamento della vita sociale. Infine, per coloro che utilizzano il colloquio come strumento di lavoro e di indagine, il linguaggio rappresenta il mezzo principale con cui indagare lo stato mentale di una persona e i suoi processi di pensiero (Bhati, 2005).

Lo sviluppo del linguaggio ha presumibilmente alla propria base una componente sia genetica che ambientale. Diversi studi (Eimas, 1985) hanno dimostrato da una parte una innata predisposizione da parte dei bambini al di sotto di un anno a discriminare i suoni del linguaggio umano; dall'altra, lo sviluppo apparentemente spontaneo e con tappe prevedibili nel corso dei primi anni di vita di ciascun individuo. Da un punto di vista sia filogenetico che ontogenetico, sembra plausibile che l'articolazione e la modulazione dei suoni del linguaggio sia resa possibile dall'abbassamento della posizione della laringe nel tratto vocale (Corballis 2003, 2004). Tale mutazione, avvenuta nel corso della storia dell'uomo tra i 200

mila e i 35 mila anni fa, sembra essere l'elemento che, alla fine del primo anno di vita, consente al bambino di iniziare a vocalizzare. Mediante i processi di apprendimento, e quindi grazie alla costante interazione con l'ambiente e con i propri simili, il bambino passa infatti da una fase pre-linguistica (vocalizzazione, lallazione etc.) alla vera e propria produzione di parole. Il processo di acquisizione del linguaggio si articola in diverse tappe, che implicano il moltiplicarsi del numero di parole conosciute, la costruzione e comprensione di enunciati via via più complessi, l'acquisizione delle regole sintattico-grammaticali della propria lingua e la comprensione sempre maggiore degli aspetti non letterali dell'eloquio. Il linguaggio dell'adulto è quindi il risultato di questo complesso processo che in parte è innato e in parte è appreso (Aglioti & Fabbro, 2006).

1.3 Eloquio normale ed “eloquio schizofrenico”

La *linguistica* è la scienza che si occupa dello studio del linguaggio e delle lingue storico-naturali. I modelli sviluppati da questa disciplina sono soliti distinguere tre livelli fondamentali del linguaggio:

1. il livello fonologico-fonetico, ossia l'insieme delle proprietà distintive e acustiche dei suoni caratteristici del linguaggio;
2. il livello semantico-lessicale, che comprende il significato delle parole e le rappresentazioni fonologiche/ortografiche con cui i concetti vengono arbitrariamente rappresentati nella lingua parlata e scritta;
3. il livello sintattico-grammaticale, che fa riferimento al modo in cui le parole vengono combinate assieme per formare delle frasi, secondo le regole grammaticali specifiche di ciascuna lingua.

La comunicazione umana è inoltre veicolata da una combinazione di competenze linguistiche e di informazioni provenienti dal contesto in cui i partecipanti alla conversazione si

trovano inseriti. Tale contesto può comprendere sia elementi strettamente legati al linguaggio (metafore e idiomi, ironia, atti linguistici, ambiguità lessicale) sia quelli più generali come la comunicazione non verbale (intonazione della voce, gestualità, espressioni facciali), la conoscenza e il rispetto dei turni della conversazione e le espressioni di cortesia. Esso comprende inoltre la prosodia emotiva e linguistica, ovvero l'intonazione melodica di una frase legata al tipo di emozione sottesa e al tipo di costruzione sintattica (es. interrogativa o affermativa). La pragmatica costituisce quella branca della linguistica che studia questo insieme di elementi extralinguistici che accompagnano il linguaggio e spesso ne modulano il significato, rendendo la comunicazione appropriata alla situazione contingente e alla cornice culturale in cui di volta in volta si trova inserita.

Una delle caratteristiche prevalenti del linguaggio umano è la sua struttura su più livelli, in base alla quale alcune unità di base vengono unite per creare unità sempre più complesse e dotate di significato. In questo modo i fonemi (un fonema è il suono minimo che distingue due parole per il resto uguali) formano le sillabe, le sillabe formano le parole che a loro volta, grazie alle regole fornite dalla grammatica, costituiscono frasi complesse con proposizioni principali e subordinate. Una struttura di questo tipo, costruita su livelli diversi e interagenti ma distinti e ben identificabili, ha consentito lo studio e la misurazione del modo in cui il linguaggio può risultare alterato in alcuni tipi di disturbi neurologici o psichiatrici (Aglioti & Fabbro, 2006; Marini, 2008).

Il primo studio sui disturbi del linguaggio nella schizofrenia da un punto di vista prettamente linguistico è stato condotto nel 1974 (Chaika). In tale studio su un singolo paziente sono stati osservati un deficit di recupero dalla memoria delle parole ricercate, una rottura della sintassi della frase e del piano del discorso e il deragliamento verso temi diversi da quello principale. Vi era inoltre una scarsa consapevolezza da parte del soggetto per le anomalie linguistiche da lui prodotte. Come evidenziato nell'anno seguente (Fromkin,

1975), errori minori nell'eloquio sono piuttosto comuni anche nel linguaggio quotidiano e nei soggetti sani, in particolare nella scelta del lessico utilizzato e a livello della sintassi.

In una revisione del 2005 Covington e collaboratori hanno preso in esame tutti gli studi condotti a partire dal diciannovesimo secolo sui deficit linguistici presenti nei pazienti con diagnosi di schizofrenia, nel tentativo di identificare ciò che distingue l'eloquio schizofrenico dalle anomalie minori che caratterizzano il linguaggio degli individui sani. Da questa revisione è emerso che i deficit del linguaggio nella schizofrenia possono essere classificati in due macrocategorie, non necessariamente distinte. La prima fa riferimento ad un disturbo del pensiero (*thought disorder*), ossia una perdita del controllo volontario sul processo di produzione del linguaggio (Chaika, 1990) e di pianificazione del discorso, che coinvolge principalmente il livello sintattico e semantico. Esso quindi interessa la forma, ma non il contenuto del pensiero/discorso. La seconda categoria di anomalie riguarda invece alcuni deficit di tipo disfasico che comprendono la produzione di neologismi, di glossomanie (giochi verbali) e di enunciati di difficile comprensione.

In merito agli strumenti per la valutazione dell'eloquio, Liddle *et al.* (2002) hanno ripreso una precedente classificazione di Andreasen (1986) e creato la *Thought and Language Index* (TLI), in cui i principali deficit linguistici sono stati raggruppati mediante una analisi fattoriale in tre indici principali: 1) impoverimento (povertà dell'eloquio, circostanzialità); 2) disorganizzazione (tangenzialità e deragliamento, uso di termini rari o creazione di neologismi, sintassi bizzarra, ragionamento logico peculiare); 3) disregolazione (perseverazione, distraibilità). Nella loro *Clinical Language Scale* (CLANG), Chen e collaboratori (1996) hanno inoltre incluso anomalie nella fluenza verbale, nella qualità della voce e nell'articolazione delle parole.

A livello fonetico e fonologico, il lavoro di Covington ha permesso di evidenziare come, nella schizofrenia, le regole fonemiche e gli accenti ("*segmental phonology*") della propria

lingua non sembrano essere alterati (Chaika, 1974). Sono invece stati osservati deficit a livello prosodico (ritmo e intonazione) sia per quanto riguarda l'espressione che la comprensione delle sfumature emozionali contenute nell'eloquio (Cutting, 1985; Rieber & Vetter, 1994). Anche la qualità della voce (musicalità) sembra essere alterata (Spoerri, 1966). Queste caratteristiche dell'eloquio schizofrenico possono certamente essere ricondotte alla sintomatologia negativa che caratterizza il disturbo (es. catatonia), tuttavia sono da imputare non tanto ad una assenza di emozioni quanto all'incapacità di esprimerle in modo adeguato (Stein, 1993).

Le anomalie nella forma delle parole (livello morfologico) sembrano invece piuttosto rare, e probabilmente spiegate come una disfunzione nel recupero dalla memoria della parola *target* più appropriata alla circostanza (ad esempio nella concordanza tra sostantivo e aggettivo). Le regole sintattiche sono quasi sempre rispettate (anche quando il soggetto produce un'"insalata di parole"), tuttavia nella produzione di un enunciato è comune una semplificazione della sintassi (ad esempio l'uso di un minor numero di proposizioni subordinate) e, a livello recettivo, una maggiore difficoltà rispetto ai soggetti sani nel comprendere i legami tra le parti di un enunciato altrui (Morice & Ingram, 1982; Morice & McNicol, 1985, 1986; Fraser et al., 1986). Una minore complessità sintattica può essere il risultato di difficoltà di concentrazione, della propensione alla distrazione o di un deficit cognitivo più generale.

Il piano della semantica è spesso compromesso, con un accesso al lessico spesso difficoltoso, che si traduce sia in un uso di parole che approssimano solamente il significato che il soggetto intende veicolare, sia nella formazione di parole costituenti l'unione di termini già esistenti e usate al posto della parola *target* che il soggetto non è riuscito a recuperare (McKenna, 1994). La disponibilità di un repertorio lessicale intatto ma la difficoltà ad ac-

cedere ad esso può spiegare anche la ridotta fluency verbale che si riscontra nei pazienti affetti da schizofrenia (Allen et al., 1993).

Il linguaggio schizofrenico può inoltre apparire artificioso (“*stilted speech*”). Tale caratteristica può essere dovuta sia alla difficoltà nel recuperare parole più consuete, sia ad un fallimento nel controllo dello stile e della sintassi (Chen et al., 1996; Covington et al., 2005). Altre anomalie riportate sono l’ecolalia (la ripetizione delle ultime parole pronunciate da altri) e talvolta l’anomia e il blocco dell’eloquio.

Uno degli aspetti del linguaggio più colpiti nella schizofrenia è sicuramente quello relativo alla pragmatica, ossia alla relazione tra linguaggio e contesto. Qualsiasi comunicazione implica una cooperazione e una condivisione di regole implicite tra gli individui che ne prendono parte. Tra esse vi è ad esempio un iniziale e chiaro riferimento ai referenti reali di cui i due interlocutori stanno parlando, riferimenti che solitamente diventano subito impliciti e sostituiti da pronomi e sinonimi. I pazienti con schizofrenia senza un disturbo del pensiero hanno la tendenza, rispetto ai soggetti sani, a citare ripetutamente e direttamente i referenti reali della conversazione. Al contrario, quei pazienti che presentano un disturbo del pensiero, spesso utilizzano riferimenti ambigui od oscuri dando per scontate delle informazioni mai menzionate in precedenza. In entrambi i casi, essi mostrano in tal modo di non saper discriminare tra le informazioni che non sono ancora state condivise e quelle che lo sono già, con l’effetto finale di confondere l’ascoltatore (Rochester & Martin, 1979). Secondo Docherty e collaboratori. (2003), tali anomalie sarebbero stabili nel tempo e indipendenti dalla severità dei sintomi psicotici. Un altro aspetto relativo alla pragmatica riguarda la comprensione delle espressioni figurate (idiomi, metafore, proverbi, metonimie). E’ da tempo confermata nei soggetti affetti da schizofrenia la presenza di questa difficoltà (de Bonis, 1997), così come l’esistenza di un pensiero e di un linguaggio di tipo concreto, come evidenziato anche da Kircher et al. (2007). Diverse ipotesi sono state avanzate per

spiegare questo aspetto del disturbo schizofrenico, che vanno da una anomala attivazione del piano semantico (Langdon et al., 2002) ad un deficit sul piano della *working memory* necessaria per attivare contemporaneamente il significato letterale e non dello stimolo verbale, e per decidere di escludere il primo (Titone et al., 2002), fino ad un deficit nel procesamiento del contesto semantico (Cutting & Murphy, 1990) o di aspetti legati alla *Theory of Mind* (ToM) (Brune, 2005; Brune & Bodenstein, 2005).

1.4 Il legame tra linguaggio e schizofrenia

Come già accennato in precedenza, i due principali sistemi di classificazione dei disturbi mentali oggi in uso, il DSM-IV e l'ICD-10, includono alterazioni dell'eloquio tra i criteri diagnostici per la schizofrenia, a sottolineare il legame tra i due elementi.

Poiché le persone affette da questo disturbo presentano diversi deficit cognitivi, che vanno da disturbi dell'attenzione, a deficit nella memoria verbale e spaziale ad una generale alterazione delle funzioni esecutive (Antonova et al., 2004), è ragionevole pensare che le alterazioni a livello linguistico siano da imputare a tali deficit.

Negli ultimi anni, tuttavia, le anomalie linguistiche che caratterizzano la schizofrenia sono state messe in relazione alla probabile componente genetica del disturbo. Sebbene infatti non esista a tutt'oggi una spiegazione univoca circa l'eziopatogenesi della malattia, sembra invece esservi un consenso in merito all'universalità con cui tale disturbo si presenta in tutte le culture e a tutte le latitudini della Terra, con un mantenimento costante nel tempo dei tassi di prevalenza e incidenza. Così come avviene per la schizofrenia, anche il linguaggio sembra avere una caratteristica di universalità, tanto da far supporre che schizofrenia e linguaggio siano strettamente legati tra loro e connaturati al percorso evolutivo che ha consentito all'*Homo Sapiens* di differenziarsi dai primati non umani (Crow, 1997; 2000a; 2000b; 2004; 2008; Ceccherini-Nelli & Crow, 2003).

Secondo Crow, linguaggio e schizofrenia non sarebbero semplicemente legate, bensì i sintomi centrali (“*core symptoms*”) della malattia costituirebbero di per sé delle anomalie del linguaggio, e in particolare del passaggio dal pensiero alla parola e dalla parola al suo significato. In una prospettiva evoluzionistica, l’asimmetria sia strutturale che funzionale tra i due emisferi cerebrali è alla base della conquista del linguaggio da parte dell’*Homo Sapiens*. Un’anomalia di questo processo (un’inversione dell’asimmetria o una minore lateralizzazione sinistra) avrebbe come esito i sintomi tipici della psicosi. Questa inversione spiegherebbe anche la percentuale maggiore di soggetti non destrimani nella popolazione schizofrenica (Gur, 1977) e i deficit nei test di ascolto dicotico (Bruder *et al.*, 1995).

Il fatto che il linguaggio abbia rappresentato un evidente vantaggio evolutivo nella storia dell’*Homo Sapiens* spiegherebbe il mantenimento del disturbo schizofrenico nel corso delle generazioni (anziché la sua eliminazione per selezione naturale) anche a fronte di un evidente svantaggio evolutivo.

In questo contesto giocano un ruolo chiave l’asimmetria e la cosiddetta torsione cerebrale (“*brain torque*”) (Figura 1). Il cervello umano è infatti caratterizzato da una torsione lungo l’asse antero-posteriore, con l’area frontale dell’emisfero destro più larga che nel sinistro e con le regioni parieto-temporo-occipitali più sviluppate nell’emisfero dominante rispetto al destro. Tale torsione si rifletterebbe a livello funzionale in una opposta connettività tra le due metà del cervello, ossia da sinistra verso destra per quanto riguarda la percezione del linguaggio, e da destra verso sinistra in relazione alle aree motorie che sottostanno all’*output* linguistico. Inoltre, per quanto riguarda l’attività cerebrale all’interno di ciascun emisfero, essa sarebbe rivolta in direzione parieto-frontale nell’emisfero destro, mentre in senso fronto-parietale nell’emisfero dominante. Grazie a questo tipo di organizzazione, gli emisferi cerebrali sono anatomicamente separati e funzionalmente indipendenti, e tuttavia, nel normale uso della funzione linguistica, essi sarebbero strettamente legati e cooperanti

dato che il linguaggio udito è alla base del linguaggio parlato. Tale suddivisione sarebbe anche alla base della distinzione tra l' "Io" del parlante e il "Tu" dell'interlocutore (Lyons, 1977) , che è alla base della formazione dell'identità.

Il fatto che la ridotta lateralizzazione emisferica sembri mantenersi costante nel tempo nei soggetti con schizofrenia va a supportare l'idea che l'asimmetria cerebrale e la genetica della psicosi siano strettamente legate. Poiché tuttavia gli studi di *linkage* condotti fino ad ora (per una *review*, Sanders, 2008) non hanno saputo individuare dei loci per i geni attualmente candidati, Crow ha suggerito che la variazione genetica sarebbe legata ad uno "speciation event" piuttosto che ad anomalie di geni specifici.

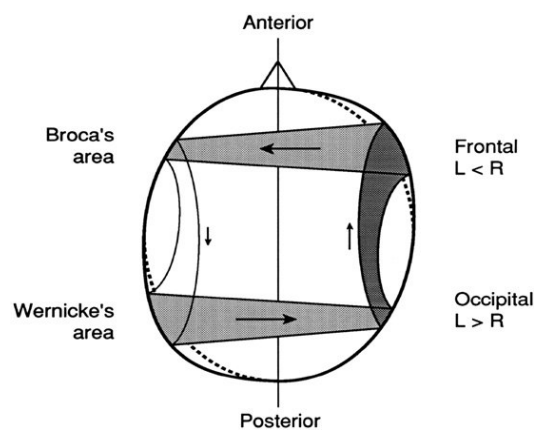


Figura 1. Tratta da Crow, 2008.

Tale evento, databile 6 milioni di anni fa, coinvolgerebbe i cromosomi X ed Y e avrebbe determinato la separazione della linea evolutiva tra l'*Homo Sapiens* e i primati non umani. Questo cambiamento genetico avrebbe portato alla specializzazione degli emisferi, alla torsione cerebrale e allo sviluppo del linguaggio.

In questo affascinante scenario, l'insorgenza della schizofrenia, spiegata in termini di fallimento della dominanza dell'emisfero sinistro per il linguaggio, rappresenterebbe il risvolto negativo rispetto al vantaggio di aver acquisito un così potente codice comunicativo.

1.5 Il superamento del modello basato sugli studi sull'afasia

I primi studi che hanno permesso di abbozzare una mappa della rappresentazione neurale del linguaggio risalgono alla seconda metà dell'Ottocento, quando Pierre Paul Broca identificò nella terza circonvoluzione frontale dell'emisfero sinistro l'area il cui danno è responsabile della forma di afasia che da Broca ha preso il nome (Broca, 1861). In seguito Wernicke (1874) identificò nella parte posteriore del giro temporale superiore un'altra area di fondamentale importanza per il linguaggio, il cui danno è responsabile di una diversa forma di afasia (afasia di Wernicke). Tale approccio è stato ripreso e ampliato più di un secolo dopo da Geschwind (1970). Lo studio sui persone affette da danni neurologici e su pazienti con cervello diviso (*split-brain*) (Sperry, 1968) ha rappresentato il principale strumento di indagine del substrato neurale del linguaggio fino all'introduzione prima delle tecniche elettrofisiologiche [registrazione diretta del tessuto cerebrale; potenziali evento-correlati (ERP), magnetoencefalografia (MEG), stimolazione magnetica transcranica (TMS)], poi delle tecniche morfologiche e morfometriche [risonanza magnetica strutturale (MRI), tomografia assiale computerizzata (TAC)] e infine delle tecniche di neuroanatomia funzionale [tomografia ad emissione di positroni (PET) e risonanza magnetica funzionale (fMRI)] (Aglioti & Fabbro, 2006). Negli ultimi decenni, e con l'evolversi delle tecniche di *imaging* [a cui si è aggiunta di recente la *Diffusion Tensor Imaging* (DTI)] si è così passati da un modello in cui singole aree cerebrali dell'emisfero sinistro venivano considerate come substrato di componenti molto fini e specifiche del linguaggio ("*aphasia model*"), ad un modello più dinamico e composito in cui una complessa e dinamica rete di fibre nervose a livello fronto-parieto-temporale comprendente diverse strutture sia corticali che sottocorticali ed entrambi gli emisferi cerebrali funge da complesso substrato anatomico del linguaggio (Poeppel & Hickok, 2004; Stowe et al., 2005). In tal modo, sebbene il modello

basato sull'afasia sia tuttora considerato in gran parte valido, esso è stato riveduto ed ampliato alla luce delle scoperte più recenti. Secondo il nuovo approccio, un danno o malfunzionamento in un'area posta all'esterno del circuito fronto-parieto-temporale può condurre a disturbi del linguaggio anche in presenza di integrità delle aree tradizionalmente associate a questa funzione (aree di Broca e di Wernicke, giro angolare). Col passaggio dal vecchio al nuovo modello, si è passati da una suddivisione netta in aree deputate alla percezione (temporali) e aree dedicate alla produzione (prefrontali) del linguaggio ad una attivazione congiunta di tali aree in un gran numero di compiti linguistici, così come evidenziato da Stowe e collaboratori. (2005). Tale revisione suggerisce che sia l'area di Wernicke che quella di Broca sono probabilmente necessarie ad un corretto funzionamento della funzione linguistica, anche se solo con un ruolo di supporto. Superata la dicotomia produzione-comprensione, si è passati in seguito alla ricerca di macrosistemi linguistici deputati a livelli diversi come quello sintattico, semantico e fonologico. Anche in questo caso tuttavia, Poeppel & Hickok (2004) sottolineano come tali domini non siano monolitici, e come essi al contrario abbiano al loro interno una serie di sottocomponenti e funzioni specifiche.

In questo nuovo contesto, è stato riconsiderato il ruolo giocato sia dall'emisfero destro (Lindell, 2006) che dal cervelletto (Marien et al., 2001; De Smet et al., 2007) e dal corpo calloso (Friederici et al., 2007).

E' infine opportuno tenere presente che il linguaggio umano costituisce un' abilità al tempo stesso composita ed altamente integrata. Lo studio di tale funzione richiede necessariamente la sua suddivisione in elementi discreti che tuttavia nell'eloquio spontaneo e nel funzionamento quotidiano sono contemporaneamente presenti e difficilmente separabili. La corrispondente complessità neurale che funge da substrato a queste abilità, rende conto della estrema complessità, modulabilità e potenza del linguaggio, ma essa probabilmente è

anche alla base della nostra ancora parziale conoscenza del suo substrato biologico e del suo funzionamento nelle patologie neurologiche e psichiatriche.

1.6 Il giro temporale superiore, il giro di Heschl, il planum temporale e il linguaggio

Viste le premesse fatte, e consapevoli perciò del fatto che qualunque schematizzazione che cerchi di isolare una singola area e definirne un ruolo specifico sia in qualche modo riduttiva, questo paragrafo cercherà di descrivere da un punto di vista anatomico il giro temporale superiore e le sue sottoaree e di delineare il loro ruolo nei diversi livelli che, come abbiamo visto, compongono il linguaggio umano.

Il giro temporale superiore (GTS) è collocato nella parte superiore del lobo temporale (Figura 2). È delimitato superiormente dalla scissura di Silvio e inferiormente dal solco temporale superiore. Il limite anteriore viene generalmente considerato il polo temporale, mentre quello posteriore è costituito dal limite posteriore della scissura silviana. Il GTS, che coincide con l'area di Brodmann 22, è funzionalmente diviso in sottoaree, il giro di Heschl (HG, dall'inglese *Heschl's gyrus*) e il planum temporale (PT), che sono considerate fra le aree cerebrali aventi un ruolo cruciale per nella funzione linguistica.

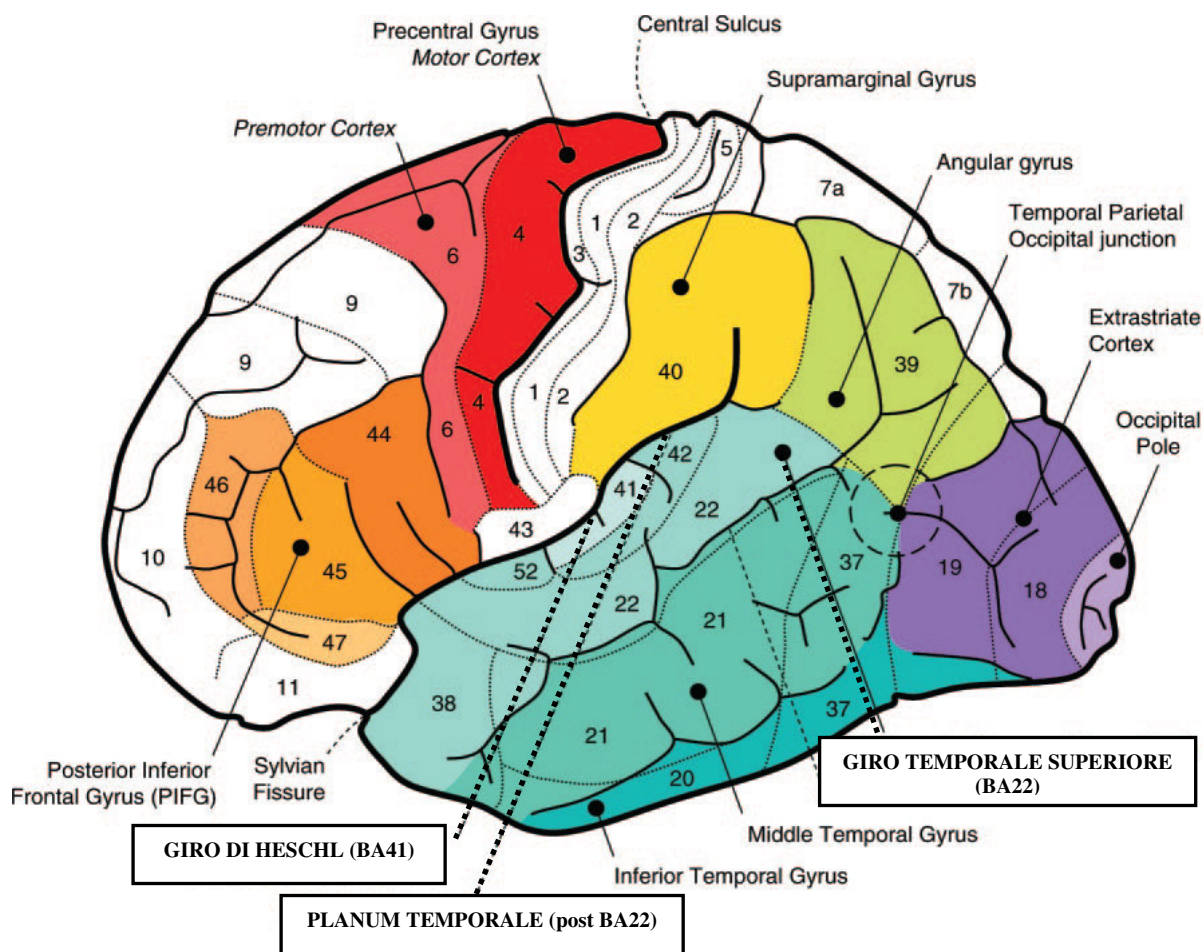


Figura 2. Rappresentazione del giro temporale superiore (area di Brodmann 22), del giro di Heschl (area di Brodmann 41) e del planum temporale (parte posteriore dell'area di Brodmann 22).

Il giro di Heschl è localizzato nella parte posteriore del GTS (Figura 2). Esso è definito come il primo giro trasverso che ha origine dall'insula e che attraversa in direzione antero-laterale la parte superiore del lobo temporale terminando nel bordo laterale del GTS (Hirayasu et al., 2000). L'identificazione di questa area è resa particolarmente complessa dalla presenza di numerose varianti presenti nella popolazione, che sono state classificate da Leonard (Leonard et al., 1998). Da un punto di vista funzionale, esso coincide quasi interamente con la corteccia uditiva primaria (area di Brodmann 41).

Il planum temporale (PT) è localizzato posteriormente rispetto al giro di Heschl (in direzione rostro-caudale), all'interno della scissura di Silvio, e coincide con la parte posteriore dell'area di Brodmann 22 (Figura 2 e 3). I suoi limiti anatomici sono ancora oggi oggetto di dibattito e spesso la causa di risultati contrastanti in letteratura (Westbury et al., 1999; Shapleske et al., 1999; Kim et al., 2000). Il PT è un'area che ha ricevuto grande attenzione negli ultimi decenni in quanto si tratta probabilmente della struttura maggiormente lateralizzata del cervello umano, essendo il PT solitamente più sviluppato nella parte sinistra dell'encefalo rispetto alla destra. Per tale motivo, è ancora oggi oggetto di interesse da parte di quegli studi che considerano la lateralizzazione emisferica la base evolutiva del linguaggio, e di coloro che sono interessati a comprendere le basi anatomiche dei deficit linguistici nella schizofrenia e nella dislessia. Da un punto di vista citoarchitettonico, il PT corrisponde alla corteccia uditiva secondaria e coincide in parte con l'area di Wernicke (Shapleske et al., 1999, per una *review*).

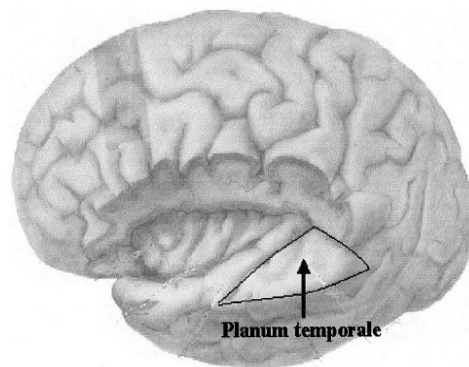


Figura 3. Localizzazione del planum temporale nella parte interna della scissura di Silvio.

Il GTS, ed in particolare la sua parte posteriore (comprendente HG e PT), sembra essere una regione estremamente eterogenea e coinvolta in un gran numero di compiti, che vanno dalla percezione fonologica dei suoni al monitoraggio della voce del soggetto parlante al

recupero delle parole dalla memoria semantica. Esso è inoltre coinvolto nei processi legati alla semantica e alla sintassi (Wise et al., 2001).

Per quanto riguarda l'input sonoro, tali aree sono implicate sia nella percezione dei suoni che compongono il linguaggio sia di quelli ambientali. Il GTS infatti è nel suo complesso organizzato lungo un gradiente rostro-caudale circondante la corteccia uditiva primaria (HG). Studi sulla corteccia uditiva umana (Wessinger et al., 2001) hanno dimostrato l'esistenza di regioni “*core*” coinvolte nella percezione di toni puri, circondate da regioni “*belt*” deputate alla elaborazione di suoni più complessi. Sembra inoltre che, nonostante il GTS sia coinvolto bilateralmente nel processamento dei suoni, il GTS dell'emisfero sinistro sia maggiormente specializzato rispetto al destro nell'elaborazione di suoni con rapide variazioni temporali, suoni che sono tipici del linguaggio (Belin et al., 1998). A conferma di ciò, esso sembrerebbe maggiormente perfezionato nel riconoscimento e nell'elaborazione di input di tipo verbale rispetto a stimoli di natura sonora ma non verbale (es. suoni ambientali), i quali paiono essere maggiormente ricollegabili al GTS destro (Thierry et al., 2003). Inoltre, il GTS sinistro sarebbe coinvolto in misura sempre maggiore e progressiva all'aumentare della richiesta di processamento nei task fonologici (Demonet et al., 1994). Queste osservazioni, prese nel loro insieme, giustificano la visione classica dell'emisfero sinistro come “dominante” per il linguaggio.

Una revisione di Buchsbaum e collaboratori (2001) ha evidenziato come la porzione posteriore del GTS sinistro rappresenti probabilmente un'area di sovrapposizione di due circuiti fonologici distinti deputati rispettivamente alla percezione e produzione del linguaggio. La regione posteriore del GTS potrebbe perciò fungere da magazzino fonologico temporaneo dove mantenere le informazioni (fonemi) necessarie per la composizione di parole e frasi, dati che verrebbero poi inviati alla corteccia parietale inferiore e infine alla corteccia dorsale pre-motoria attraverso il fascicolo arcuato (Wise et al., 2001). La parte posteriore del

GTS funzionerebbe in altre parole da interfaccia tra i meccanismi uditivi e motori mediante una via “dorsale”, distinta rispetto ad una via “ventrale” specializzata per la comprensione uditiva (Hickock & Poeppel, 2000; 2004; Warren et al., 2005)

Diversi studi hanno cercato di individuare i correlati anatomico-funzionali dei processi relativi alla semantica e di quelli legati alla sintassi (Vigliocco, 2000; Kaan & Swaab, 2002). L’aspetto semantico è di estrema importanza, dato che la funzione del linguaggio è essenzialmente quella di trasferire significati tra gli individui. A questo proposito, la comprensione del linguaggio naturale, costituito da testi, storie e conversazioni piuttosto che da parole singole, richiede l’integrazione di tre processi: 1) attivazione del campo semantico 2) integrazione tra elementi semantici distinti, 3) selezione del concetto più appropriato fra quelli possibili e inibizione dei rimanenti. Mentre il primo e il terzo processo sembrano avere come substrati anatomici rispettivamente il giro temporale medio e il giro frontale inferiore, la definizione del grado di sovrapposizione tra campi semantici diversi coinvolgerebbe in modo cospicuo la parte anteriore del GTS e il solco temporale superiore (Jung-Beeman, 2005). Uno studio di Friederici e collaboratori (2003) ha evidenziato una attivazione del GTS in corrispondenza di violazioni sul piano sia semantico (regione media del GTS bilaterale) che sintattico (parte anteriore del GTS sinistro), a sostegno del coinvolgimento di questa regione in tali processi.

Sebbene la sintassi sembri essere sostenuta principalmente dalla parte inferiore del giro frontale, il GTS sembrerebbe coinvolto in modo progressivamente maggiore all’aumentare della complessità sintattica del parlato (Just et al., 1996, Stowe et al., 2005).

Uno studio di Kircher (2004) ha messo in evidenza il ruolo del GTS sinistro nella pianificazione a breve termine del discorso e nel recupero del lessico fonologico dalla memoria verbale. Esso infatti verrebbe attivato in corrispondenza delle pause dell’eloquio, e in particolare in quelle che il parlante fa in mezzo ad una clausola (*within clause pauses*) con lo

scopo di accedere al lessico appropriato. Il ruolo del GTS nel recupero del lessico fonologico è stato confermato anche da Graves e collaboratori (2008).

1.7 Il giro temporale superiore, il giro di Heschl e il planum temporale nella letteratura sulla schizofrenia

Le ricerche condotte negli ultimi decenni sulle regioni del lobo temporale deputate al processamento del linguaggio sono innumerevoli. La presenza di una letteratura così vasta rende da un lato difficoltosa la sua classificazione, dall'altro tuttavia costituisce la prova dell'interesse che ancora oggi gli studiosi hanno per il ruolo giocato da tali aree nella lateralizzazione emisferica, nel linguaggio e nella patologia schizofrenica, oltre che l'esistenza di opinioni divergenti, di risultati contrastanti e di aspetti ancora non del tutto chiariti.

La letteratura comprende studi condotti mediante MRI strutturale, studi post-mortem e ricerche effettuate con metodiche di tipo funzionale (fMRI). Poiché il presente studio utilizza la metodica della MRI strutturale, verranno presentati in maniera più estesa gli studi condotti mediante questa tecnica.

Tra questi, un filone di carattere metodologico ha posto l'attenzione sull'identificazione e la standardizzazione dei limiti anatomici, soprattutto per quanto riguarda PT e HG (Barta et al., 1995; Leonard et al., 1998; Westbury et al., 1999; Kim et al., 2000; Honeycutt et al., 2000). La natura circonvoluta di queste strutture e l'estrema variabilità morfologica con cui compaiono sia nella popolazione che tra i due emisferi nello stesso soggetto, hanno portato a risultati contrastanti e spesso non direttamente confrontabili a causa della diversa metodologia e dei differenti limiti anatomici utilizzati. Uno studio condotto su 50 soggetti sani (Westbury et al., 1999) ha messo a confronto due differenti metodi di misurazione del PT, ottenendo in un caso una differenza di volume tra emisfero destro e sinistro, nell'altro nessuna asimmetria. Anche Leonard, in uno studio sulla duplicazione del giro di Heschl (Leo-

nard et al., 1998), ha sottolineato la necessità di sviluppare tecniche valide e condivise di mappatura di tutto il lobo temporale.

Il PT è stato spesso studiato dal punto di vista dell'asimmetria e della specializzazione degli emisferi cerebrali (Geschwind & Galaburda, 1985; Frangou et al., 1997; Sommer et al., 2008). E' infatti risaputo che il cervello umano si sviluppa in maniera asimmetrica già nel corso delle prime settimane di gestazione. Nella maggior parte dei soggetti sani, il volume del PT risulta infatti maggiore nella parte sinistra del cervello rispetto alla destra (Geschwind & Levitsky, 1968), mentre negli schizofrenici tale rapporto è spesso ridotto o invertito, come osservato sia in diversi studi di MRI sulla sostanza grigia (Barta et al., 1997; Kwon et al., 1999; Hirayasu et al., 2000) che in studi post-mortem (Falkai et al., 1995). Tale anomalia nell'asimmetria si tradurrebbe anche a livello neurochimico con un'alterazione di specifici recettori serotoninergici nel GTS sinistro (Shirakawa *et al.*, 2001). In un confronto tra 66 pazienti schizofrenici e 27 pazienti affetti da disturbo bipolare (Pearlson *et al.*, 1997) è emerso che solo negli schizofrenici era presente un'alterazione della normale simmetria del GTS, il che farebbe ipotizzare una specificità di tale anomalia per il disturbo schizofrenico. Questi studi supporterebbero l'"ipotesi del neurosviluppo" (Lewis & Levitt, 2002), secondo la quale le origini della schizofrenia sarebbero legate ad anomalie cerebrali insorte precocemente durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, tuttavia la questione appare complessa, poiché non tutte le ricerche hanno rilevato un'asimmetria delle regioni studiate (Kleinschmidt et al., 1994; Frangou et al., 1997).

Coincidendo il giro di Heschl circonda la uditiva primaria, sono state confrontate persone sorde dalla nascita e soggetti udenti (Emmorey et al., 2003). E' emerso che i due gruppi non differiscono per quanto riguarda il volume totale o della sostanza grigia, tuttavia essi differiscono per la percentuale di sostanza bianca di HG sia destro che sinistro, suggerendo che nei soggetti non udenti vi sia o una minore mielinizzazione o un minor numero di fibre

che proiettano da e per la corteccia uditiva. In entrambi i gruppi veniva mantenuta la normale asimmetria delle strutture temporali, il che significa che tale asimmetria non è dipendente dall'esperienza fatta con i suoni.

Alcuni studi sulla volumetria del lobo temporale sono stati eseguiti mettendo a confronto gruppi di pazienti con schizofrenia con soggetti affetti da altri disturbi dello spettro schizofrenico. In un confronto tra i primi e pazienti con psicosi affettiva (entrambi al primo episodio) e controlli (Hirayasu et al., 2000), le misure sia del PT che di HG (sostanza grigia) permettevano di discriminare fra i 3 gruppi, con una riduzione più accentuata negli schizofrenici. Sebbene questo risultato non abbia un valore predittivo, esso consente di dire che tali anomalie siano specifiche della patologia schizofrenica e già presenti al primo episodio. La stessa conclusione è stata raggiunta successivamente da Kasai (Kasai et al., 2003).

Sono state indagate anche le eventuali differenze tra pazienti con schizofrenia e soggetti con disturbo schizotipico di personalità. Da uno studio del 2001 (Downhill et al., 2001) è emerso che i sintomi cognitivi e psicotici del primo gruppo erano in relazione con una diminuzione di sostanza grigia a livello temporale associata ad anomalie della sostanza bianca, mentre i sintomi psicopatologici del disturbo schizotipico erano associati solo a perdita della sostanza grigia. Un altro studio non ha invece trovato differenze significative tra gruppi analoghi (Takahashi et al., 2006), suggerendo che le anomalie a livello del GTS potrebbero essere comuni a tutto lo spettro schizofrenico.

Diversi studi hanno concentrato la loro attenzione sui primi episodi di malattia (Hirayasu et al., 2000; Kasai et al., 2003; Sumich et al., 2005), allo scopo di chiarire la natura e l'evoluzione nel tempo delle anomalie del GTS e delle sue sottoaree. Lo studio dei pazienti all'esordio è utile per arginare il peso di fattori confondenti quali la lunghezza di malattia, la comorbidità con altri disturbi e l'effetto dell'assunzione di farmaci antipsicotici per periodi prolungati. Una ricerca del 2000 (Hirayasu et al., 2000) sui primi episodi psicotici ha

ottenuto risultati sovrapponibili riguardo la diminuzione di sostanza grigia del PT e di HG ad altri studi che invece hanno preso in considerazione soggetti con lunga storia di malattia (Shenton et al., 1992). Interessante a questo proposito è uno studio di Molina e collaboratori (2006) nel quale 37 pazienti al loro primo episodio psicotico sono stati sottoposti a MRI e in seguito monitorati per due anni per osservare l'evolversi della diagnosi. Di questi, 22 casi sono stati in seguito diagnosticati come schizofrenici, mentre gli altri 15 non mostravano i sintomi clinici della malattia. Confrontando questi due gruppi con 44 controlli sani, è emerso che solo in coloro che hanno poi sviluppato il disturbo era presente una significativa perdita della sostanza grigia dell'GTS. Si potrebbe pensare che tale diminuzione sia la stessa riscontrata nei pazienti cronici, tuttavia lo studio delle suddette variabili confondenti rimane fondamentale.

I dati relativi al volume delle aree del lobo temporale sono state inoltre messe in associazione con variabili di tipo clinico, in particolare con il disturbo del contenuto del pensiero. In uno studio del 2000 (Rajarethinam et al., 2000) sono stati confrontati 20 schizofrenici e altrettanti controlli sani. Oltre ad essere emersa nel primo gruppo una riduzione del GTS anteriore sinistro, tale riduzione è risultata correlare negativamente con la severità delle allucinazioni, mentre sebbene il volume del GTS posteriore sia risultato non significativamente inferiore rispetto ai controlli, esso correlava negativamente con la gravità del disturbo del pensiero (i sintomi sono stati valutati tramite la BPRS). Questo risultato suggerisce una relazione tra anomalie morfofunzionali della corteccia uditiva primaria e secondaria e, rispettivamente, la presenza di anomalie percettive uditive e una scarsa organizzazione del pensiero. Suggerisce inoltre che aree specifiche del GTS (anteriore, media e posteriore) abbiano ciascuna connessioni distinte con il resto dell'encefalo e funzioni diverse nell'economia cerebrale. Nel 2003 Kim e collaboratori hanno confrontato il volume laterale del GTS con la gravità dei sintomi positivi e negativi di 25 pazienti neurolettici "naive",

misurati rispettivamente tramite la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) e la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS). I risultati (GTS anteriore sinistro correlato inversamente con i sintomi positivi; GTS posteriore destro correlato positivamente con i sintomi negativi) supportano l'ipotesi di un legame tra distinte aree del GTS e gruppi di sintomi mediato da meccanismi patofisiologici distinti. Il legame tra GTS e disturbo del contenuto del pensiero è confermato anche da altre ricerche (Barta et al., 1990; Menon et al., 1995; Holinger et al., 1999; Matsumoto et al., 2001; Sumich et al., 2005), oltre che da studi condotti mediante fMRI (Lennox et al., 2000).

Le ricerche effettuate separando individui di sesso maschile e femminile (Dickey et al., 2003) e distinguendo tra soggetti mancini e destrimani (Holinger et al., 1999; Josse et al., 2003), suggeriscono l'importanza di considerare come discriminanti le variabili *sesso e uso preminente della mano*. La maggior parte degli studi si è infatti concentrata su soggetti maschi e destrimani (Sumich et al., 2005), mentre una meta-analisi di Shapleske (Shapleske et al., 1999) ha evidenziato una diminuzione dell'asimmetria cerebrale proprio nelle femmine e nei mancini o ambidestri.

Le anomalie volumetriche riportate nella schizofrenia sembrano essere supportate da alterazioni a livello microscopico, come rilevato ad esempio da una analisi citoarchitettonica del PT (Beasley et al., 2005), la quale ha rilevato alcune alterazioni dell'organizzazione dei neuroni a livello di quest'area (mini colonne e livelli corticali), ma non alterazioni della densità neuronale.

Gli studi che hanno utilizzato paradigmi di fMRI per lo studio del linguaggio e della specializzazione emisferica sono estremamente numerosi e variegati, con regioni cerebrali diversamente prese in causa a seconda del paradigma comportamentale utilizzato (Frackowiak et al., 2003; Demonet et al., 2005). Le ricerche condotte con questa metodica hanno consentito di disegnare la mappa neurale del linguaggio descritta nei paragrafi precedenti,

composta da *network* che sembrano essere alterati nella patologia schizofrenica. L'ipotesi che emerge da questi studi è che l'eziopatogenesi della schizofrenia sia da ricondurre ad una qualche forma di disconnessione funzionale o anatomica (Friston & Frith, 1995; Bullmore *et al.*, 1997; McGlashan & Hoffman, 2000), che costituirebbe il substrato dei deficit che caratterizzano il disturbo. In particolare, una alterazione micro-strutturale e conseguentemente dei fasci di sostanza bianca sia inter-emisferici che intra-emisferici (in particolare tra i lobi frontale e temporale), riconducibile ad influenze di tipo genetico, ad alterati processi di maturazione cerebrale e a meccanismi di tipo immunologico, impedirebbe il funzionamento coordinato delle regioni coinvolte nel processamento del linguaggio (Karlsgodt *et al.*, 2008; Duffau, 2008).

Tutti questi meccanismi sono presumibilmente alla base della macroalterazioni evidenziate mediante gli studi di MRI, essendo il giro temporale superiore, il giro di Heschl e il planum temporale una parte fondamentale del *network* di aree che fanno da substrato alla funzione linguistica.

Capitolo 2

Descrizione dello studio

2.1 Scopo dello studio

Gli obiettivi del presente studio sono:

1. Valutare l'esistenza di differenze quantitative (volumetriche) nel giro temporale superiore, nel giro di Heschl e nel planum temporale (PT) e di differenze nella lateralizzazione del PT in un gruppo di pazienti con diagnosi di schizofrenia in carico al 3° Servizio di Psichiatria dell'ULSS 20 di Verona e in un gruppo di soggetti sani;
2. Esplorare le dimensioni linguistiche in un sottocampione di pazienti e di controlli, mediante l'utilizzo di test e compiti che valutano gli aspetti linguistici e pragmatici dell'eloquio;
3. Indagare l'esistenza di una correlazione tra i volumi ottenuti, la *performance* nei compiti linguistici e alcune variabili di tipo clinico e socio-demografico.

In base alla letteratura, ci attendiamo di osservare delle alterazioni nel volume e nella lateralizzazione delle aree indagate nei pazienti con schizofrenia rispetto ai controlli sani, così come una prestazione inferiore dai parte dei primi nei *task* relativi al linguaggio.

2.2 Il campione

Un campione di pazienti con diagnosi di psicosi secondo i criteri del DSM-IV, seguiti presso il 3° Servizio di Psichiatria dell'ULSS 20 di Verona nel periodo compreso tra dicembre 2002 e aprile 2004, è stato identificato tramite il Registro Psichiatrico dei casi di Verona Sud (Amaddeo et al., 1997; Tansella & Burti, 2003). I pazienti sono stati reclutati come parte di uno studio longitudinale che ha lo scopo di studiare con MRI strutturale e funzionale un campione, epidemiologicamente rappresentativo di pazienti con schizofrenia in carico ai servizi psichiatrici specialistici dell'area di Verona Sud ed accoppiare tali variabili a quelle psicosociali e neuropsicologiche. Tutti i soggetti sono stati contattati telefonicamente o tramite il terapeuta di riferimento nel corso dei colloqui ambulatoriali.

La diagnosi di schizofrenia è stata verificata tramite la *Item Group Checklist of the Schedule for the Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (IGC-SCAN) (World Health Organization, 1992), strumento che consente di confermare le diagnosi cliniche in modo standardizzato, e tramite l'accordo clinico dei terapeuti di riferimento.

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione, verificati tramite la consultazione della cartella clinica e il parere del terapeuta:

- a) comorbidità con altri disturbi psichiatrici;
- b) presenza di patologie neurologiche (morbo di Parkinson, demenze, sindromi degenerative centrali, tic, tremori, atassia, infezioni e neoplasie del sistema nervoso centrale, sclerosi multipla, *stroke*, attacchi ischemici transitori);

- c) presenza di patologie mediche risultanti in alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale (diabete, arteriosclerosi, sindromi reumatologiche autoimmuni, ipertensione cronica, AIDS, neoplasie con metastasi al sistema nervoso centrale);
- d) ritardo mentale;
- e) pregresso trauma cranico con perdita di coscienza maggiore di 15 minuti;
- f) abuso di alcol e di sostanze psicoattive illegali nei 6 mesi precedenti l'indagine radiologica strutturale;

Essendo interessati allo studio di regioni cerebrali coinvolte nel linguaggio e alla lateralizzazione emisferica del PT, sono stati selezionati solo i pazienti destrimani al fine di controllare il possibile effetto di confondimento rappresentato dalla preferenza manuale. La lateralità è stata verificata mediante la somministrazione della *Edinburgh Inventory for Handedness* (Oldfield, 1971).

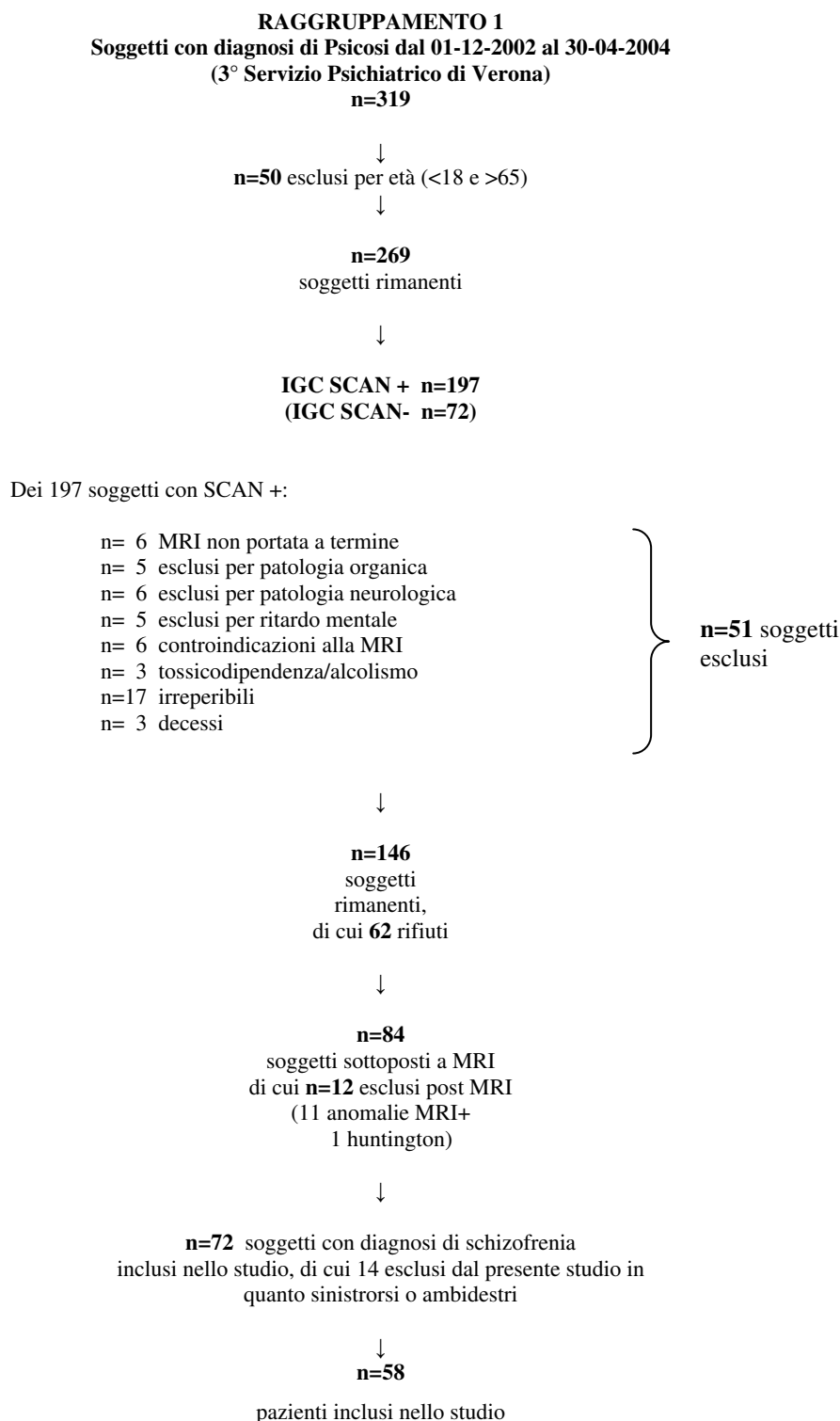
La valutazione clinica dei sintomi al momento della MRI è stata effettuata mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS-24 item), di cui è stato calcolato il punteggio totale e i punteggi delle sottoscale relative alla sintomatologia positiva e negativa.

Al momento dell'esame tutti i pazienti erano in trattamento con farmaci antipsicotici (38 con antipsicotici atipici, 20 con tipici) Quattro pazienti stavano assumendo un secondo antipsicotico al momento della MRI (2 clotiapina, 1 quetiapina, 1 tioridazina).

Nella Tabella 1 è descritto il processo di reclutamento dei pazienti.

Parallelamente al reclutamento dei casi, è stato identificato un campione di 59 soggetti da confrontare con il gruppo di pazienti con schizofrenia.

Tabella 1. Flow-chart rappresentante il reclutamento dei pazienti con diagnosi di schizofrenia.



I controlli sono stati reclutati fra gli specializzandi della Scuola di Specializzazione in Psichiatria dell'Università di Verona e il personale del 3° Servizio di Psichiatria.

A ciascun soggetto è stata somministrata un'intervista breve tratta dalla SCID-IV *non patient version* (SCID-NP) (First et al., 2002) al fine di escludere la presenza attuale o pregressa di patologie psichiatriche e l'assunzione *lifetime* di psicofarmaci.

Come per i casi, anche per i controlli sono state esclusi i soggetti che soffrivano di patologie neurologiche e mediche, ritardo mentale, pregresso trauma cranico e abuso di alcool e di sostanze stupefacenti (*lifetime*). Anche in questo caso sono stati inclusi solo soggetti destrimani.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti e dei controlli sono riassunte nella Tabella 2.

Tutti i pazienti e i controlli sono stati adeguatamente informati riguardo le finalità dello studio, i tempi e le procedure relative alla sessione MRI e alla valutazione linguistica. Nel consenso informato, che tutti i partecipanti hanno visionato e firmato, è stata specificata la possibilità di ritirarsi in qualunque momento dallo studio e chiesta l'autorizzazione al trattamento dei dati in forma anonima. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Biomedico dell'Azienda Ospedaliera di Verona.

2.3 Le sessioni di risonanza magnetica (MRI)

Le sessioni di risonanza magnetica sono state condotte presso il Servizio di Radiologia del Policlinico G.B. Rossi di Verona, utilizzando uno scanner da 1.5 Tesla (Siemens Magnetom Symphony Maestro Class, Syngo MR 2002B).

Tutti i soggetti sono stati accompagnati e seguiti da personale addestrato nel corso dell'intera sessione, prima della quale ciascun partecipante è stato adeguatamente informato in merito alla metodologia utilizzata e ai tempi necessari per effettuare l'esame.

Oltre al consenso informato, ciascun paziente ha firmato una dichiarazione di idoneità all'indagine MRI, escludendo in tal modo l'esistenza di protesi e pacemaker e la presenza

Tabella 2. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti con diagnosi di schizofrenia e del gruppo di controlli (soggetti che hanno effettuato la MRI).

caratteristiche del campione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=58)	controlli sani (n=59)	statistica	p
età (anni)	40.60±11.58	40.69±11.10	t=-0.44	p=0.96
maschi/femmine (n)	40/18	32/27	$\chi^2=2.09$	p=0.12
razza	Caucasica	caucasica		
età all'esordio (anni)	26.43±9.29	-		
durata di malattia (anni)	13.92±10.79	-		
numero di ospedalizzazioni	4.29±8.15	-		
trattamento con AP lifetime	12.64±10.56	-		
sintomi positivi alla BPRS	11.43±6.66	-		
sintomi negativi alla BPRS	11.59±4.99	-		
lateralità	Destrimani	destrimani		
scolarità*	8/32/15/2/1	7/12/15/24/1	$\chi^2=27.7$	p<0.001

BPRS=*Brief Psychiatric Rating Scale*

AP= antipsicotici

*scolarità: scuola elementare / diploma scuola media inferiore / diploma scuola media superiore / laurea / altro

di schegge metalliche dovuta ad incidenti. E' stato inoltre escluso il sospetto di gravidanza, appurati eventuali interventi chirurgici effettuati nel corso della vita e possibili reazioni allergiche pregresse.

Durante l'esame, i soggetti sono stati forniti di tappini per le orecchie per ridurre la rumorosità, mentre la testa è stata posizionata comodamente all'interno dello scanner e mantenuta stabile per evitare artefatti da movimento.

Inizialmente, una serie di immagini sagittali T1 – pesate (N sezioni = 18, TR = 450 ms, TE = 14 ms, flip angle = 90°, FOV = 230 x 230, slice thickness = 5 mm, matrix size = 384 x 512, NEX = 2, t. acquisizione = 2 min 52) esplorative sono state ottenute per verificare la

posizione dell'individuo e la qualità delle immagini. L'immagine sagittale mediana è stata utilizzata per la successiva acquisizione di immagini trasversali e coronali.

E' stata quindi eseguita una sequenza DP e T2 – pesata (N sezioni = 18 x 2, TR = 2500 ms, TE = 24/121 ms, flip angle = 180°, FOV = 230 x 230, slice thickness = 5 mm, matrix size = 410 x 512, NEX = 2, fattore turbo=5, t. acquisizione = 3 min 25 sec) secondo un piano trasversale condotto parallelamente alla linea bicommissurale, onde escludere la presenza di lesioni focali.

Successivamente è stata eseguita una sequenza 3D MPR coronale secondo il piano di Charcot (N sezioni = 144, TR = 2060 ms, TE = 3.9 ms, flip angle = 15°, FOV = 176 x 235, slice thickness = 1.25 mm, matrix size = 270 x 512, TI = 1100, NEX = 1, t. acquisizione = 5 min 23 sec) per ottenere immagini coprenti l'intero cervello.

2.4 Il processamento dei dati

Tutti i dati grezzi sono stati trasferiti su delle *workstation* presso l'Unità di Ricerca di Brain Imaging e Neuropsicologia del Centro OMS di Verona.

Riallineamento delle immagini – Tutte le immagini anatomiche sono state riallineate secondo la commissura antero-posteriore (linea AC-PC), in modo tale da avere parametri identici per tutto il campione.

Tracing – Il software Brains2, sviluppato dall'Università dell'Iowa (<http://www.psychiatry.uiowa.edu/mhcrc/IPLpages/BRAINS.htm>), è stato utilizzato sia per la delimitazione manuale delle aree di interesse che per il calcolo dei volumi. Tale software consente la visione simultanea dell'encefalo secondo i piani assiale, sagittale, e coronale. Il giro temporale superiore, il giro di Heschl e il planum temporale sono stati tracciati mediante metodiche standardizzate e con l'ausilio di atlanti di anatomia cerebrale (Duvernoy, 1999).

Il volume cerebrale intracranico (*intra-cranial volume*, ICV), necessario per poter confrontare le misurazioni delle aree di interesse dei due gruppi di soggetti escludendo differenze nel volume totale, è stato ottenuto tracciando il contorno dell'encefalo sul piano coronale includendo il fluido cerebrospinale, la dura madre, i seni paranasali, il chiasma ottico, il tronco encefalico, la materia cerebrale e cerebellare. La base del cervelletto è stata considerata come il limite inferiore massimo. Sono state tracciate le prime e le ultime 10 *slice* che contenevano sostanza cerebrale, dopodiché è stata tracciata una *slice* ogni 5. Al fine di validare la traccia eseguita con Brains2, sono state selezionate casualmente 10 scansioni e analizzate mediante il software FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) (Smith *et al.*, 2004; Woolrich *et al.*, 2009), ottenendo un coefficiente di correlazione interclasse di 0.90.

Il *tracing* di GTS, HG e PT e dell' ICV è stato effettuato in cieco rispetto all'identità dei soggetti e alle altre variabili dello studio.

Nella Figura 4 è rappresentato l'utilizzo del software Brains2.

Calcolo dei volumi – Il volume di ciascuna struttura, espresso in cm^3 , è stato calcolato moltiplicando le singole aree tracciate manualmente per lo spessore della *slice* ottenuta con la MRI.

Segmentazione in sostanza grigia (Grey Matter – GM) e bianca (White Matter – WM) – Il volume totale è stato in seguito diviso calcolando la percentuale di sostanza grigia e di quella bianca presente in ogni singola area. Tale misurazione è stata ottenuta mediante il *software* FSL, che fornisce i valori per la sostanza grigia, per la sostanza bianca e per il liquido cerebrospinale.

Inter-rater reliability - L'affidabilità delle misurazioni è stata verificata mediante un coefficiente di correlazione interclasse (*Interclass Correlation Coefficient*, CCI), stabilito mediante il *tracing* da parte di due operatori di 10 soggetti per ogni singola area.

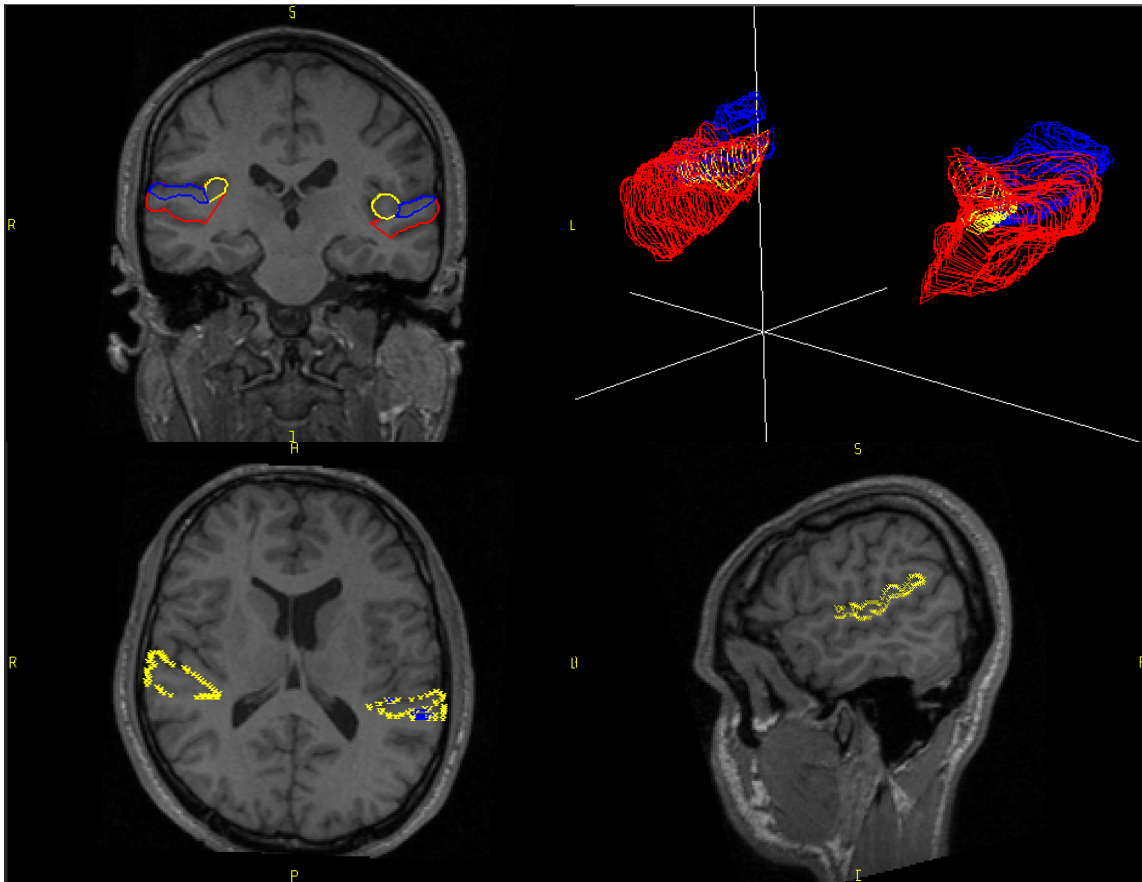


Figura 4. Il software Brains2 consente la visione simultanea delle tre sezioni dell'encefalo (coronale, assiale, sagittale) e una rappresentazione in 3D (in alto a destra) delle aree tracciate. Nella sezione coronale sono rappresentati il giro temporale superiore (rosso), il giro di Heschl (giallo) e il planum temporale (blu). Nei piani assiale e sagittale è rappresentato il planum temporale così come ricostruito dal software in base al *tracing* effettuato sul piano coronale.

I valori ottenuti sono di $r=0.94$ e $r=0.91$ per il GTS sinistro e destro, rispettivamente; di $r=0.96$ e 0.98 per HG sinistro e destro, rispettivamente; $r=0.91$ per il PT di entrambi gli emisferi.

2.5 La delimitazione delle aree anatomiche di interesse

2.5.1 Il giro temporale superiore (GTS)

Il GTS è stato tracciato sul piano coronale in direzione rostro-caudale, partendo dalla prima *slice* in cui compare la connessione di sostanza bianca tra il lobo temporale e il lobo frontale fino al limite posteriore della scissura di Silvio (Brambilla *et al.*, 2003). La regione è de-

limitata in alto dalla scissura di Silvio e in basso dal solco temporale superiore. La traccia sul piano coronale è stata effettuata manualmente facendo un riferimento continuo alla sezione sagittale. Nella Figura 5 è illustrato un esempio di *tracing* del GTS.

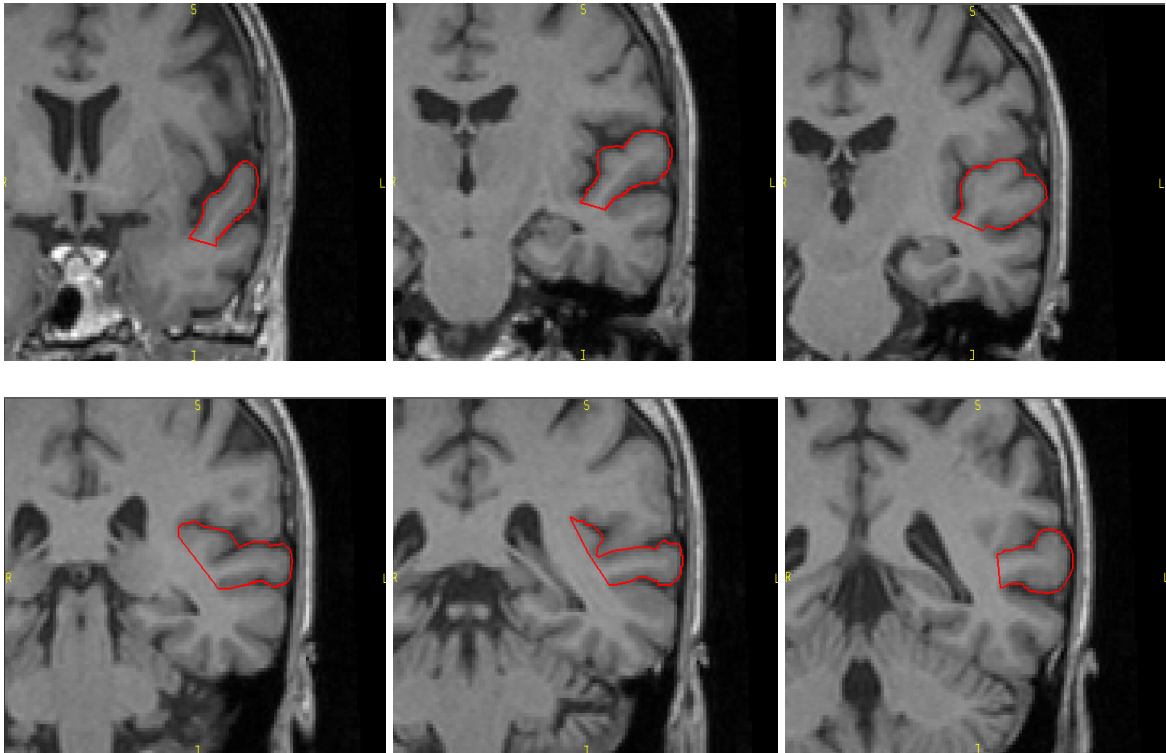


Figura 5. Un esempio di *tracing* del giro temporale superiore (GTS) eseguito sul piano coronale in direzione rostro-caudale.

2.5.2 Il giro di Heschl (HG)

Il giro di Heschl (HG) si trova nella parte posteriore ed interna del GTS e coincide con il primo giro trasverso a partire dall'insula. Così come per il GTS, anche il giro di Heschl è stato tracciato sul piano coronale in direzione rostro-caudale, utilizzando come limite anteriore il punto in cui diventa possibile distinguere il primo solco trasverso e il *solco di Heschl* (che rappresentano rispettivamente il limite mediale e laterale di HG) sulla superficie del GTS. Il giro di Heschl è stato tracciato posteriormente fino al punto in cui non era più possibile distinguerlo dall'insula (Emmorey *et al.*, 2003). Nella Figura 6 è illustrato il *tracing* di HG.

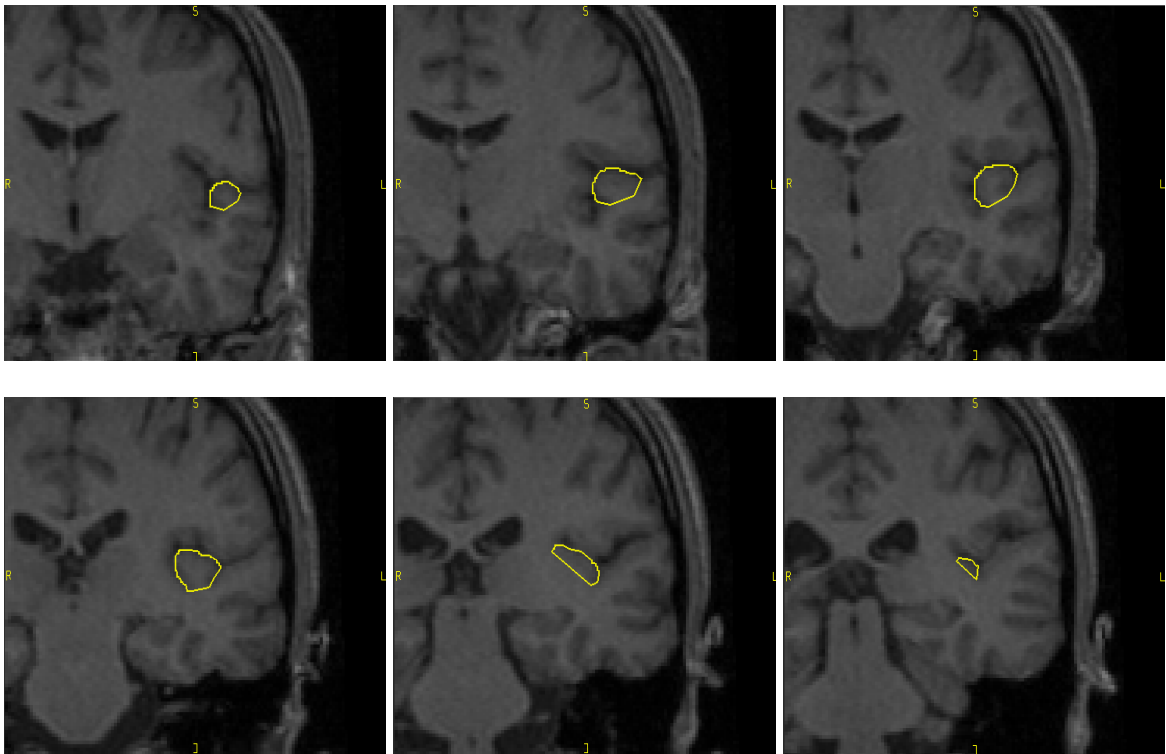
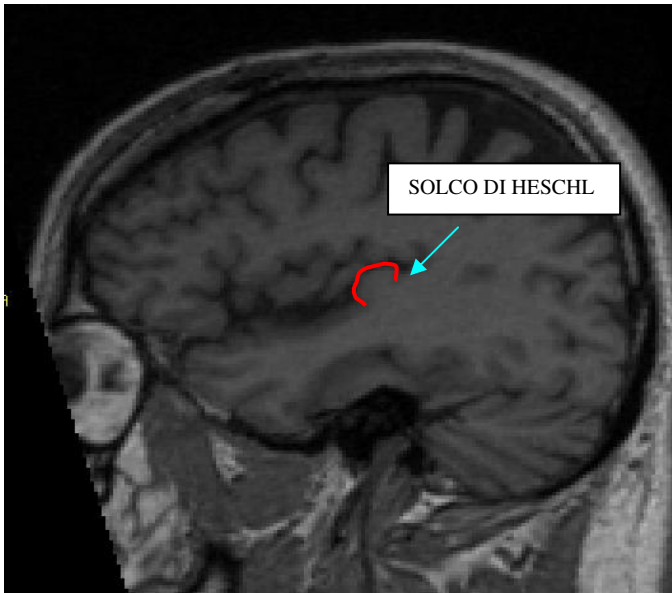


Figura 6. Un esempio di *tracing* del giro di Heschl (HG) eseguito sul piano coronale in direzione rostro-caudale.

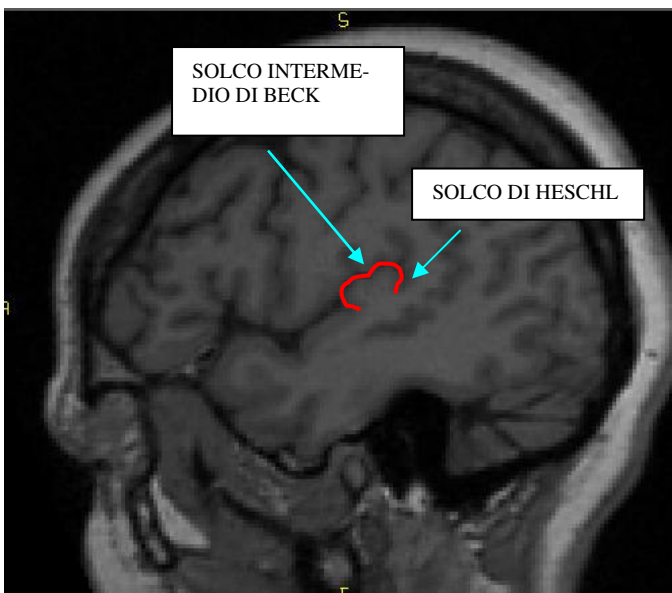
Il giro di Heschl può avere diverse forme e, come riportato in letteratura (Leonard *et al.*, 1998), possono essere presenti uno, due o, in rari casi, tre giri di Heschl (Yousry *et al.*, 1997). L'identificazione della forma e del numero di giri è importante non solo per un corretto *tracing* di HG, ma anche perché da questa definizione dipende la corretta identificazione del PT. La forma e il numero di HG dipendono dalla 1) presenza/assenza, 2) profondità e 3) lunghezza del *solco intermedio di Beck*, che devono essere verificate facendo costante riferimento alle sezioni sagittale ed assiale.

In particolare, in sezione sagittale (Figure 7a, 7b, 7c):



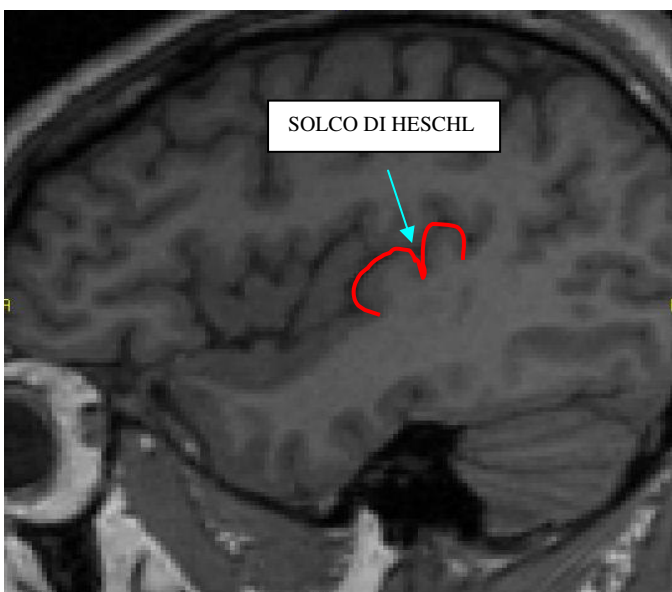
a) HG “omega shape” (Ω)

Il solco di Beck non è presente. HG mantiene questa forma in tutte le sezioni sagittali.



b) HG “heart shape”

Il solco di Beck è presente ma è corto e non profondo, per cui a seconda della sezione sagittale più o meno mediale che viene considerata, HG può assumere la forma di Ω (omega) o di cuore.



c) HG “double omega shape” ($\Omega\Omega$)

Il solco di Beck è così profondo da determinare la presenza di 2 giri. Se il solco si estende dall'insula alla convessità del GTS, i giri di Heschl vengono considerati 2. In questo caso, il solco che separa i 2 giri viene denominato solco di Heschl.

Figura 7a, 7b, 7c

Inoltre, in sezione assiale:

1° caso: giro di Heschl singolo - Come è possibile vedere nella Figura 8a, il giro di Heschl si suddivide, ma la base è comune ai due giri. In questo caso l'area evidenziata nella Figura 8b viene considerata come un unico giro di Heschl.

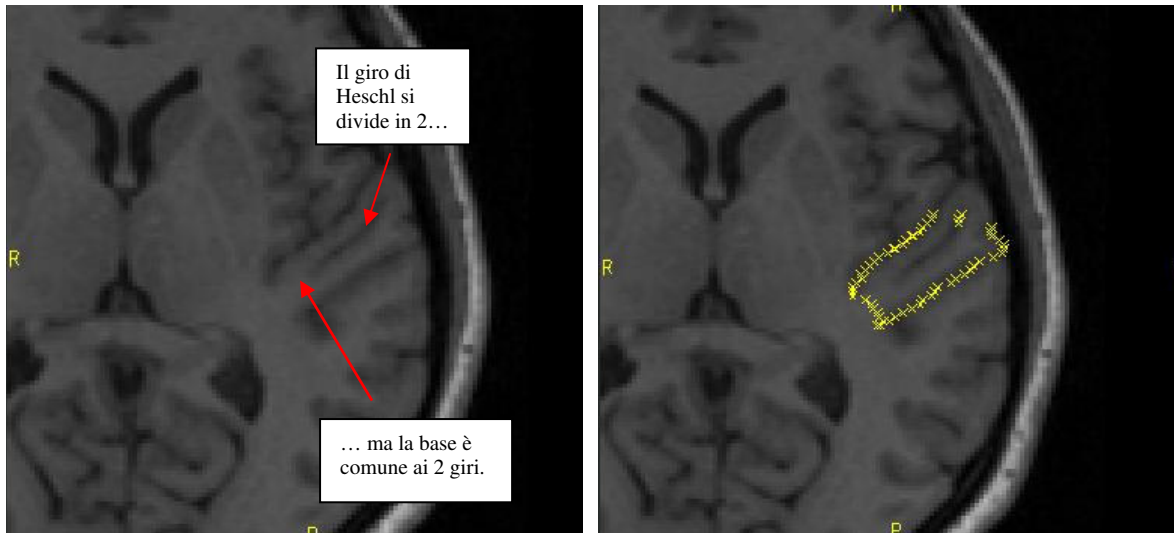


Figura 8a, 8b. Giro di Heschl singolo.

2° caso: giro di Heschl doppio - In questo caso (Figura 9a, 9b) HG è diviso fin dalla base, formando così 2 giri di Heschl. Per convenzione, solo il primo giro viene considerato HG (in sezione coronale quello mediale), mentre l'altro è considerato PT.

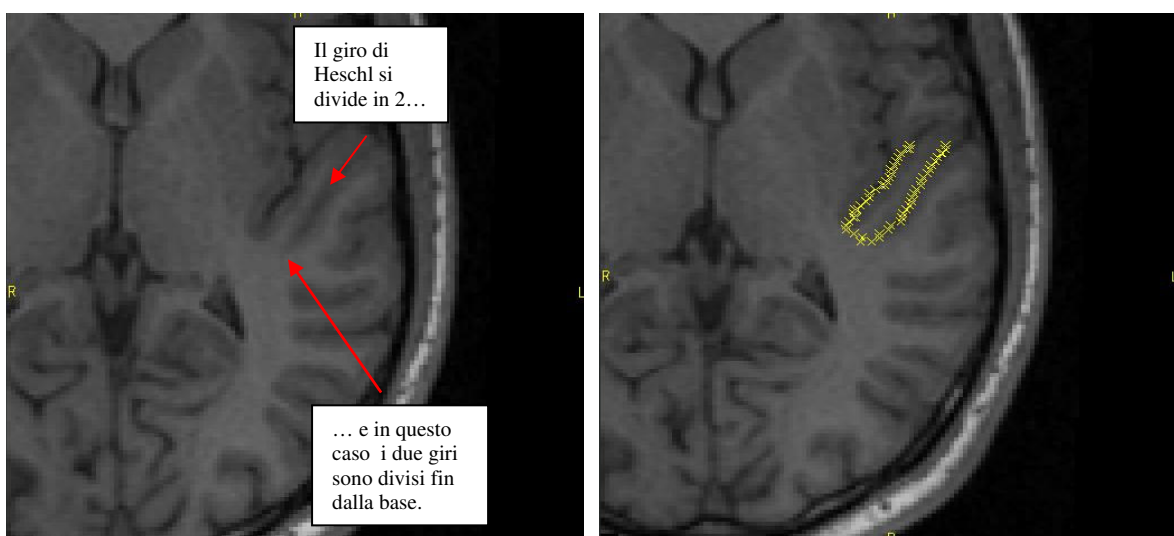


Figura 9a, 9b. Giro di Heschl doppio.

2.5.3 Il planum temporale (PT)

Dopo aver individuato il giro di Heschl, è possibile identificare i limiti del planum temporale. Esso viene definito come la corteccia della superficie superiore e interna del GTS (escludendo HG), delimitato anteriormente dalla prima *slice* in cui compare il solco di Heschl e caudalmente dal limite posteriore della scissura di Silvio. Il limite mediale è costituito dal solco di Heschl, mentre quello laterale dalla porzione interna alla scissura di Silvio del GTS. Il cosiddetto “planum parietale” è stato incluso in alcune ROI (= *region of interest*), come suggerito in letteratura (Shapleske *et al.*, 1999; Emmorey *et al.*, 2003; Kasai *et al.*, 2003). Nella Figura 10 è illustrato un esempio di *tracing* del PT.

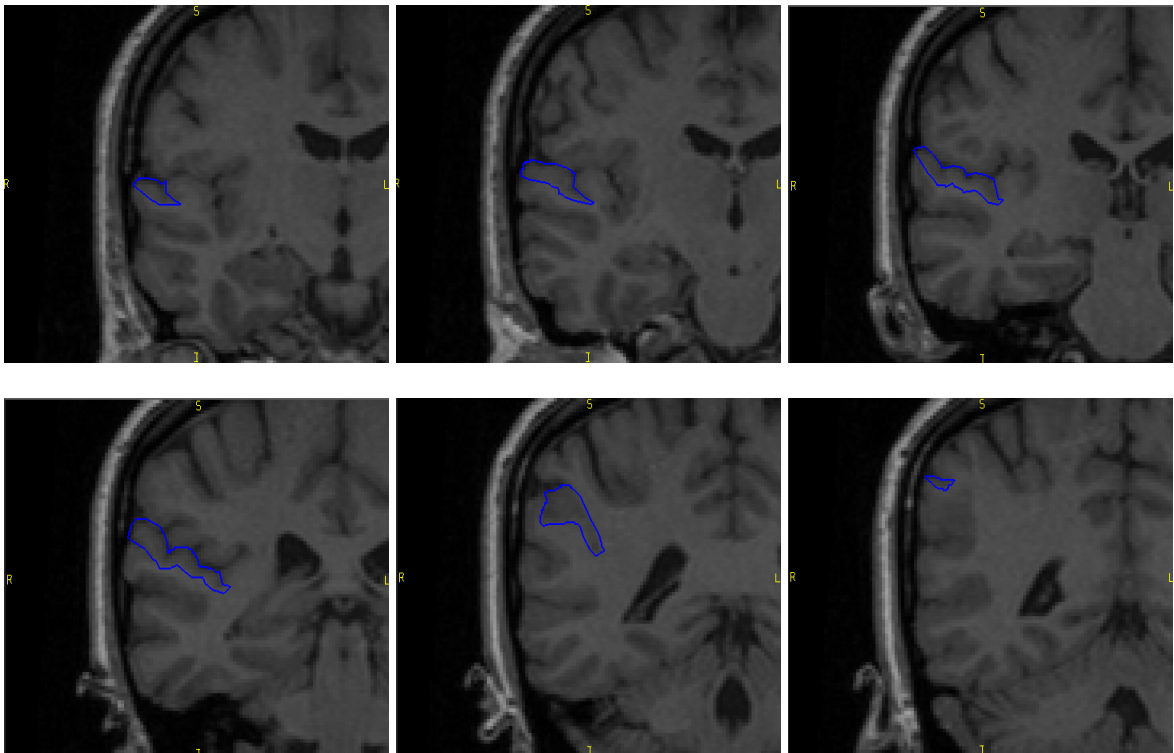


Figura 10. Un esempio di *tracing* del planum temporale (PT) eseguito sul piano coronale in direzione rostro-caudale.

2.6 La valutazione del linguaggio

L'*assessment* linguistico è stato condotto presso il Laboratorio di Neuropsicologia del Centro OMS dell'Università degli Studi di Verona. I soggetti hanno effettuato la valutazione subito dopo la MRI o in un momento successivo a questa.

Gli strumenti utilizzati sono classificabili in due gruppi, che valutano ciascuno un livello del linguaggio risultato deficitario nei soggetti con diagnosi di schizofrenia (De Lisi, 2001; Covington *et al.*, 2005; Jung-Beeman, 2005): da un lato *task* che consentono di valutare i deficit di tipo prettamente linguistico (livello sintattico, fonologico, semantico) sia a livello di produzione (conversazione e *task* narrativo) che di comprensione (test di comprensione grammaticale), dall'altro un test standardizzato per la valutazione della comprensione degli aspetti non letterali del linguaggio (idiomi e metafore).

2.6.1 Il *task* narrativo

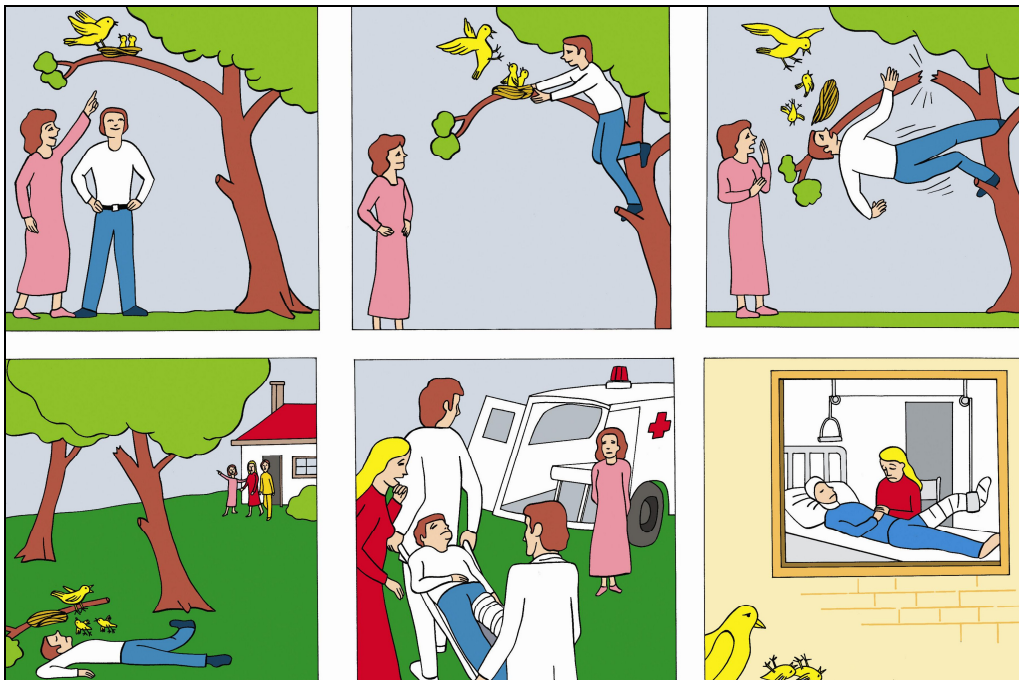


Figura 11. La storia del nido (Paradis, 1987).

Il task narrativo consiste di una tavola a colori composta da sei vignette che descrivono il tentativo da parte di un ragazzo di raggiungere un nido di uccellini posto su di un albero (Figura 11) (Paradis, 1987). Prima di iniziare, i soggetti sono stati informati del fatto che l'intervistatore non conosceva la storia, in modo da evitare che il soggetto utilizzasse dei riferimenti impliciti condivisi con l'intervistatore durante il racconto. Ai partecipanti è stato inoltre lasciato un tempo sufficiente per iniziare la descrizione delle vignette, evitando di intervenire tranne nel caso in cui le pause dei soggetti superavano i 5 secondi. Le caratteristiche socio-demografiche dei soggetti che hanno completato il *task* narrativo sono riassunte nella Tabella 3. Tra questi, 12 pazienti e 12 controlli hanno completato anche la conversazione semistrutturata.

Tabella 3. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti e dei controlli che hanno svolto il *task* narrativo.

caratteristiche del campione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=21)	controlli sani (n=17)	statistica	p
età (anni)	41.52±11.35	44.12±10.60	t=-0.721	p=0.47
maschi/femmine (n)	15/6	7/10	$\chi^2=2.39$	p=0.09
razza	Caucasica	caucasica		
età all'esordio (anni)	24.61±9.675	-		
durata di malattia (anni)	16.59±12.277	-		
numero di ospedalizzazioni	6.83±9.331	-		
trattamento con AP lifetime	16.40±11.36	-		
sintomi positivi alla BPRS	10.01±5.6	-		
sintomi negativi alla BPRS	11.14±2.933	-		
lateralità	Destrimani	destrimani		
scolarità*	3/11/6/1	2/5/5/5	$\chi^2=4.84$	p=0.06

BPRS=*Brief Psychiatric Rating Scale*

AP= antipsicotici

*scolarità: scuola elementare / diploma scuola media inferiore / diploma scuola media superiore / laurea

2.6.2 La conversazione semi-strutturata

Ciascun partecipante allo studio è stato coinvolto in una conversazione semi-strutturata, composta da domande che l'intervistatore rivolge al soggetto allo scopo di coinvolgerlo in una conversazione attorno a tre temi:

- 1) la famiglia
- 2) i viaggi
- 3) gli hobby/sport

Per ciascun argomento sono state fornite due domande di inizio: la prima con lo scopo di elicitarne un resoconto descrittivo generale, la seconda invece al fine di sollecitare una narrazione. L'intervistatore ha indirizzato il soggetto affinché a tutti i temi venisse dedicato almeno uno spazio all'interno del discorso.

La Tabella 4 illustra la conversazione semi-strutturata utilizzata nello studio.

Tabella 4. La conversazione semi-strutturata.

Formula generale di inizio: "Prima di cominciare vorrei che parlassimo un poco, va bene?".

FAMIGLIA

descrizione

Formula di inizio: "Con chi vive?"

Formule successive: "Ha un animale, un cane o un gatto?"

narrazione

Formula di inizio: "Ha fatto qualche gita con la sua famiglia recentemente (o tempo fa)?"

Formule successive: "Mi racconta un po' dove è stato e cosa ha visto?"

VIAGGI

descrizione

Formula di inizio: "Mi descriva un viaggio che vorrebbe fare e che non ha ancora fatto"

Formule successive: "Dove le piacerebbe andare?"

narrazione

Formula di inizio: "Ha mai fatto un bel viaggio? Me lo racconti". (In alternativa: "Mi racconti un viaggio breve che le sia piaciuto).

HOBBY/SPORT

descrizione

Formula di inizio: "Quali sono i passatempi/sport che più le piace praticare?"

Formule successive: "Mi descriva il suo passatempo/sport preferito". "Perché le piace tanto?"

Sia per quanto riguarda la conversazione semi-strutturata che il task narrativo, l'eloquio è stato registrato su di un supporto digitale e in seguito trasferito su una *workstation*. In seguito esso è stato trascritto e codificato da uno sperimentatore in cieco rispetto all'identità dei soggetti e al gruppo di appartenenza (pazienti o controlli). Gli indici linguistici considerati verranno descritti nel paragrafo 2.7, in cui verrà affrontata l'analisi della produzione linguistica.

2.6.3 Il test di comprensione grammaticale

Il "Test di comprensione grammaticale per bambini" – TCGB (Chilosi & Cipriani, 1995) è un test pensato per la valutazione della comprensione grammaticale nei bambini di età compresa tra i 3 e gli 8 anni, secondo una prospettiva che mira all'analisi dei processi e delle strategie che sottendono alla conoscenza della grammatica della lingua (generalizzazione delle regole e flessibilità nell'applicarle). È composto da 76 frasi che afferiscono a diversi tipi di strutture grammaticali, elencate nella Tabella 5. Ciascuna di queste strutture implica competenze che vengono acquisite dal bambino in età diverse.

Tabella 5. Strutture grammaticali presenti negli item del TCGB.

- 1-locative (su-giù; sotto-sopra; vicino-lontano etc)
 - 2-flessionali (singolare-plurale; maschile-femminile; flessioni verbali)
 - 3-attive affermative
 - 4-attive negative
 - 5-passive affermative
 - 6-passive negative
 - 7-strutture relative (relazioni soggetto-oggetto)
 - 8-strutture dative (soggetto-verbo-oggetto+complemento di termine, variano in rapporto alla probabilità/improbabilità dell'evento e carattere animato/inanimato dei soggetti coinvolti)
-

Tratto da Chilosi & Cipriani, 1995

Per ogni item sono raffigurate quattro vignette di cui solo una corrisponde alla frase stimolo, mentre le altre tre fungono da distrattori, che possono essere di tipo *grammaticale* (quando raffigurano una struttura grammaticale che è in contrasto con la frase stimolo per un unico elemento morfologico o sintattico) e *lessicale* (nel caso in cui la raffigurazione di una frase differisce dalla frase bersaglio per un elemento lessicale es. un nome o un verbo), oppure di tipo *visivo* (il distrattore presenta affinità percettivo-linguistiche con lo stimolo, tuttavia non ha una specifica funzione di contrasto grammaticale).

Lo strumento è stato adattato per il nostro studio e il nostro campione in collaborazione con l'Istituto Medea di Udine. La versione del test da noi utilizzata è di tipo computerizzato, e comprende 44 item. In essa, una voce registrata descrive la situazione che il soggetto dovrà riconoscere tra le quattro alternative possibili (Figura 12, per un esempio).

Sono stati calcolati i seguenti punteggi: errori totali (distinti in errori grammaticali ed errori visivi), tempo di reazione della prima risposta (in millisecondi), tempo di reazione della seconda risposta (solo in caso di risposta errata al primo tentativo).

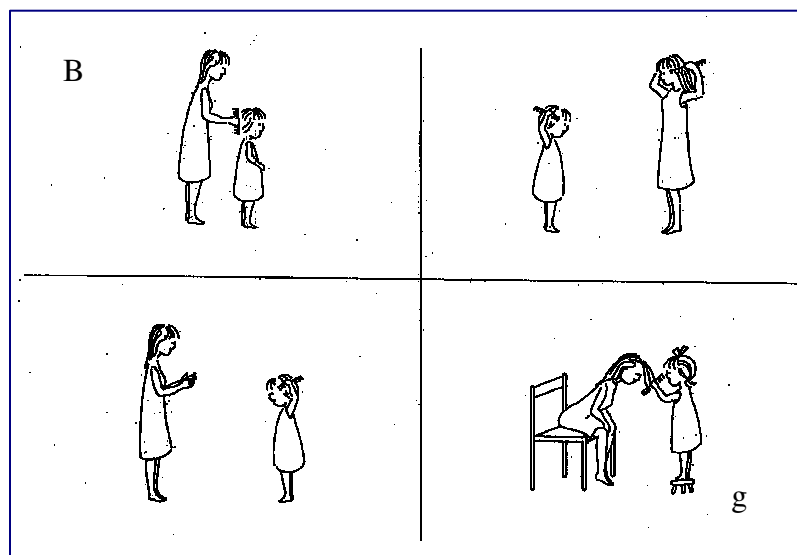


Figura 12. In questo esempio tratto dal TCGB, la situazione che il soggetto deve identificare è: “*la mamma pettina la bambina*”. Nell’immagine, la vignetta contrassegnata dalla lettera **B** rappresenta lo stimolo bersaglio, ossia la risposta corretta, “**g**” è il distrattore grammaticale mentre le restanti immagini rappresentano dei distrattori di tipo visivo (non hanno una funzione di contrasto grammaticale).

La Tabella 6 riporta i dati socio-demografici dei pazienti e dei controlli che hanno completato sia il test di comprensione grammaticale che il test di comprensione di metafore e idiomi.

Tabella 6. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti e dei controlli che hanno completato sia il test di comprensione grammaticale che il test di comprensione di metafore e idiomi.

caratteristiche del campione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=25)	controlli sani (n=20)	statistica	p
età (anni)	41.69±10.55	42.18±10.62	t=-0.160	p=0.87
maschi/femmine (n)	20/5	12/8	$\chi^2=1.77$	p=0.09
razza	Caucasica	caucasica		
età all'esordio (anni)	25,83±9.38	-		
durata di malattia (anni)	16,61±11.76	-		
numero di ospedalizzazioni	5,27±8.37	-		
trattamento con AP lifetime	15,85±11.38	-		
sintomi positivi alla BPRS	9,62±5.52	-		
sintomi negativi alla BPRS	10,50±2.97	-		
lateralità	Destrimani	destrimani		
scolarità*	2/16/6/1	2/6/6/6	$\chi^2=8.39$	p=0.01

BPRS=*Brief Psychiatric Rating Scale*

AP= antipsicotici

*scolarità: scuola elementare / diploma scuola media inferiore / diploma scuola media superiore / laurea

2.6.4 Il test di comprensione di metafore e idiomi

Il test di Papagno (Papagno *et al.*, 1995) è un test cartaceo che ha lo scopo di valutare la capacità di comprensione degli aspetti non letterali del linguaggio tramite la presentazione al soggetto di espressioni idiomatiche e metaforiche. E' chiamata *metafora* una figura retorica nella quale ad un termine proprio si sostituisce un altro termine legato al primo da un

rapporto di somiglianza e nella quale viene operato un trasferimento di significato tra il primo e il secondo termine.

Gli *idiomi* sono invece delle espressioni che sono entrate a far parte del linguaggio comune a una popolazione e il cui significato figurato non è dato dal significato letterale delle singole parole che le compongono.

La Tabella 7 riporta alcuni esempi di *item* presenti nel test.

Tabella 7. Esempi di espressioni metaforiche ed idiomatiche presenti nel test di Papagno.

Espressioni metaforiche:

1-Quello scolaro è un asino

2 punti: lento ad apprendere, ignorante, caparbio

1 punto: svogliato, negligente

2-I miei progetti sono andati in fumo

2 punti: vengon meno, vanno a vuoto, sono falliti, svaniti

1 punto: vanno male

3-La critica porta alle stelle questo libro

2 punti: celebra, esalta, magnifica, innalza

1 punto: loda, giudica bene

Espressioni idiomatiche:

1-Meglio evitare di dare nell'occhio

2 punti: farsi notare, esporsi, mettersi in vista

1 punto: farsi vedere

2-Giorgio ha la coda di paglia

2 punti: essere in difetto, sospettoso

1 punto: sentirsi colpevole

3-Davanti a queste difficoltà c'è da mettersi le mani nei capelli

2 punti: disperarsi

1 punto: non saper risolvere i problemi

Tratto da Papagno *et al.*, 1995.

Il test si compone di 20 espressioni metaforiche e di 20 espressioni idiomatiche che l'esaminatore legge a voce alta e per ciascuna delle quali il soggetto esaminato deve esprimere un significato.

Il punteggio viene calcolato in base al livello di comprensione del soggetto. A ciascun item (idioma o metafora) viene attribuito un punteggio di 2 punti nel caso di risposta corretta, di 1 punto nel caso di una risposta corretta ma parziale e di 0 punti nel caso di una spiegazione letterale o errata o assente. Il punteggio (somma dei punteggi distinta per metafore e idiomi) viene in seguito corretto in base all'età e al livello di istruzione dei soggetti.

2.7 L'analisi della produzione linguistica

Sia per quanto riguarda la conversazione semi-strutturata che la narrazione (storia del nido), l'eloquio è stato registrato e trascritto da un operatore in cieco rispetto alle variabili dello studio. La parte trascritta è stata poi suddivisa in clausole, come illustrato nella Figura 14.

Enunciati	PRODUTTIVITA'			PARAMETRI LINGUISTICI										PARAMETRI CLINICI															
	N° totale di parole	Tempo (in secondi)	Fluente = Parole al minuto	Parole pulite	INF	Clausole principali	Clausole subordinate	CP + CS	MLC lunghezza media della clausola	Token	Type	Type / Token Ratio	Omissioni di morf. gramm. liberi	Sostituzioni di morf. gramm. liberi	Addizioni di morf. gramm. liberi	Sostituzioni di morf. flessivi	Parafasie fonemiche	Parafasie semantiche	Parafasie verbali	Neologismi	Anomie o blocchi	Tangenzialità	Deragliamento	Ridondanza	Verbosità	Rallentamento			
(Eee! Che giorno abbiamo oggi?) Oggi ne abbiamo venti del nove del duemila e quattro	12					1	0				1																		
(mm! Ed è che giorno?) Oggi è mar mercoledì, scusi	5					1	0				1																		
(Mercoledì. Come è arrivato qua?) Sono arrivato qua in macchina	5					1	0				2																		
(Mm! E ieri pomeriggio, invece, cosa ha fatto? Come ha trascorso la giornata?) Ieri pomeriggiooooo vediamo un po' adesso con un po' di (xxx) si fa tante	13					2	0				2																		
sono stato a letto un'ora, più o meno	9					1	0				3																		
(mm!) e dopooo mm siamo andati in un negozio a comprar qualcosa io e mia moglie e poi siamo tornati a casa	20					2	1				6																		
anche perché la giornata eraa mm un po' così così insomma ecco	11					0	1				1																		
(mm!) E poi ieri sera siamo stati a casa ecco	9					1	0				1																		
(ok! Grazie!)																													
Subtotali	84	39	129,23			9	2	11			17		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NO	NO	NO	NO

Figura 14. Esempio di suddivisione dell'eloquio in clausole e individuazione dei parametri linguistici.

Per ciascun campione di eloquio sono stati calcolati i seguenti parametri e indici (Aglioti & Fabbro, 2006; Marini, 2008):

A) PRODUTTIVITA'

Il **numero totale di parole** è stato calcolato contando ogni parola distinguibile, incluse le parafasie, e ogni sillaba, incluse le ripetizioni, come un'unità. Per le costruzioni sintetiche (es. "della"), ogni membro della costruzione è stato contato come un'unità (es. del+la= 2 unità).

La durata dell'eloquio (**tempo**), ossia il tempo dedicato dal soggetto alla conversazione (esclusi gli interventi dell'esaminatore) e alla descrizione della storia del nido, espresso in secondi.

La **fluenza narrativa** è stata calcolata come numero di parole al minuto.

B) PARAMETRI LINGUISTICI

Il **numero di proposizioni (CLAUSOLE) principali e subordinate**: una clausola è definita come un'unità sintatticamente completa che contiene un predicato unificato, cioè che esprime una singola situazione (attività, evento, stato). I predicati comprendono sia i verbi finiti che i verbi non finiti o participi passati con valore aggettivale. In generale una clausola principale è costituita da un unico verbo: quando però questo verbo è un modale ("volere") o un verbo aspettuale ("stare per"), allora la clausola principale comprende anche il verbo all'infinito o participio che segue, se il soggetto è lo stesso es. "Lei vuole salire". Se

il soggetto è diverso, si devono contare due clausole, una principale e una subordinata (es. “Lei vuole che lui prenda il nido”).

Lunghezza media della clausola (*Mean Length of Clause, MLC*): indica il numero medio di parole contenute in una clausola.

Complessità sintattica: è stato calcolato il numero di tutte le clausole coordinate (e.g. “Il ragazzo si è arrampicato ed è caduto giù”), subordinate rette da un avverbio (e.g. “Il bambino si è arrampicato sull’albero prima che la ragazza potesse fermarlo”), subordinate oggettive (e.g. “Il ragazzo vede che l’uccello è sull’albero”), relative (e.g. “Il ragazzo aiuta gli uccellini che sono caduti”) e passive (e.g. “Il ragazzo è stato beccato dagli uccelli”), e poi l'abbiamo diviso per il numero di proposizioni per ottenere un **indice di frequenza di clausole complesse**.

Le stesse categorie sono state utilizzate per ottenere un **indice di diversità sintattica** che va da 0 a 5 perché sono 5 i tipi di frase.

Diversità lessicale (parole type): sono stati contati tutti i tipi di parole di classe aperta (nomi, verbi, aggettivi) escludendo le parole ripetute per più di una volta.

C) PARAMETRI CLINICI

Sostituzione, omissione o addizione di parole funtori (ossia parole di classe chiusa): è stato conteggiato il numero di volte in cui sono state sostituite od omesse quelle parti del discorso che hanno funzione prevalentemente grammaticale: articoli, preposizioni, aggettivi dimostrativi, congiunzioni ed avverbi.

Errori nella morfologia flessiva, cioè nella desinenza delle parole (corrispondenza genere/numero/persona). E' stato calcolato il numero di parole contenenti omissioni o parafasie e il valore è stato trasformato in un indice di frequenza (%) dividendo gli errori per il numero di proposizioni.

Presenza di **parafasie**. Esse si suddividono in parafasie **fonemiche** (sostituzione, omissione o spostamento di un fonema all'interno di una parola es. "farballa" anziché "farfalla"), **semantiche** (uso di una parola inappropriata al contesto ma della stessa categoria semantica della parola corretta es. "tavolo" anziché "sedia") o **verbali** (uso di una parola completamente inappropriata al contesto es. "Ho comprato un gatto per il teatro" anziché "Ho comprato un biglietto per il teatro").

E' stata riportata l'eventuale presenza di **neologismi** (creazione di nuove parole), di **blocchi** (interruzioni improvvise del flusso dell'eloquio) e di **anomie** (incapacità di recuperare una parola dalla memoria nel corso di un eloquio spontaneo o in compiti di denominazione).

Da un punto di vista più strettamente clinico è stata segnalata l'eventuale presenza di **tangenzialità, deragliamento, ridondanza, verbosità e rallentamento**.

2.8 L' analisi statistica dei dati

Tutte le informazioni relative ai soggetti partecipanti sono state rese anonime e archiviate in un database elettronico e i dati sono stati analizzati mediante il software SPSS 15.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago).

I dati socio-demografici dei due gruppi sono stati confrontati mediante lo Student t-test per campioni indipendenti per le variabili continue, quali l'età anagrafica, e il Chi-Square test per le variabili dicotomiche come il sesso.

Per quanto riguarda i dati volumetrici, per ciascuna area anatomica è stata inizialmente verificata la normalità della distribuzione dei dati mediante il test di Kolmogorov-Smirnov, che è risultato essere non significativo ($p > 0.05$). Per i confronti, sono stati pertanto utilizzati test di tipo parametrico.

I dati relativi a GTS, HG e PT (volumi e indice di asimmetria del PT) sono stati confrontati nei due gruppi tramite dei modelli ANCOVA per ciascuna delle regioni indagate, ponendo l'età, il sesso e il volume totale intracranico (ICV) come covariate. Il livello di significatività statistica a due code è stato fissato a $p < 0.05$.

Una correlazione Rho di Spearman è stata usata per valutare la relazione tra i volumi e alcune variabili socio-demografiche e cliniche. Il livello di significatività è stato fissato a $p < 0.05$.

Dei modelli ANCOVA sono stati utilizzati per l'analisi dei dati relativi al linguaggio. Poiché i due gruppi che hanno effettuato il test di comprensione grammaticale e il test di comprensione di metafore e idiomi differivano per il livello di scolarità (inferiore nel gruppo dei pazienti) è stato tenuto conto di ciò nelle analisi sia utilizzando il livello di istruzione come covariata sia provando ad escludere quei soggetti che avevano un livello di scolarità più alto. Dato il numero di indici considerati, per tutti i confronti il livello di significatività statistica a due code è stato fissato a $p \leq 0.01$.

Una correlazione parziale con l'età e gli anni di malattia come covariate è stata utilizzata per valutare la relazione tra i volumi e gli indici linguistici risultati statisticamente diversi nei due gruppi. Per le correlazioni, è stato fissato un indice di significatività di $p < 0.05$.

Capitolo 3

Risultati e discussione

3.1 Risultati relativi ai dati volumetrici

3.1.1 Confronto tra gruppi – volumi GTS-HG-PT

Il confronto fra i due gruppi non ha evidenziato differenze significative nei volumi di GTS, HG e PT (MANCOVA, età, sesso e ICV come covariate) (Tabella 8).

Non sono emerse differenze statisticamente significative quando sono stati confrontati pazienti con diversa lunghezza di malattia (16 soggetti con meno di 5 anni di malattia, 18 tra i 6 e i 15 anni, 23 con più di 16 anni) ($p > 0.05$, MANCOVA, età come covariata).

3.1.2 Confronto tra gruppi – indice di asimmetria del PT

Sono state calcolate la differenza media di volume tra PT sinistro e destro e l'indice di asimmetria del PT. Per ottenere l'indice di asimmetria è stata utilizzata la seguente formula:

$$\text{Indice di asimmetria PT} = 2 (\text{PT sinistro} - \text{PT destro}) / (\text{PT sinistro} + \text{PT destro})$$

Non sono emerse differenze significative nei due indici tra soggetti con diagnosi di schizofrenia e controlli (differenza media di volume PT= 0.3 ± 0.90 e 0.42 ± 0.77 nei pazienti e nei controlli, rispettivamente, $F=0.471$; $p=0.50$; indice di asimmetria PT= 0.09 ± 0.26 e 0.11 ± 0.23 nei pazienti e nei controlli, rispettivamente, $F=0.162$, $p=0.69$). Il confronto tra pazienti con diversa lunghezza di malattia non ha evidenziato differenze significative ($p > 0.05$, MANCOVA, età come covariata).

Tabella 8. Confronto tra i due gruppi per il volume di GTS, HG, PT e l'indice di asimmetria di PT.

regione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=59)	controlli sani (n=58)	F	p
GTS sinistro GM	3.93 ± 0.64	3.82 ± 0.58	0,84	0,36
GTS sinistro WM	9.76 ± 1.62	10.13 ± 1.52	2,27	0,13
GTS destro GM	4.10 ± 0.65	3.99 ± 0.47	1,63	0,20
GTS destro WM	10.47 ± 1.72	10.58 ± 1.45	0,31	0,58
HG sinistro GM	0.95 ± 0.27	0.87 ± 0.24	2,41	0,12
HG sinistro WM	1.50 ± 0.53	1.36 ± 0.46	2,02	0,16
HG destro GM	0.86 ± 0.25	0.78 ± 0.19	2,70	0,10
HG destro WM	1.34 ± 0.46	1.20 ± 0.35	3,17	0,08
PT sinistro	3.75 ± 0.86	3.82 ± 0.99	0,16	0,69
PT destro	3.44 ± 0.89	3.40 ± 0.90	0,07	0,79
Diff PT sinistro-destro	0.29 ± 0.90	0.42 ± 0.77	0,47	0,50
Indice di asimmetria PT	0.09 ± 0.26	0.11 ± 0.23	0,07	0,79

MANCOVA, età, sesso e ICV come covariate, $df=1/116$

3.1.3 Confronto nel campione stratificato per la variabile sesso - volumi GTS-HG-PT

Il campione è stato stratificato in base al sesso. In questo caso, è emersa una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di pazienti di sesso femminile e i controlli dello stesso sesso, avendo le prime un PT sinistro ridotto in termini volumetrici rispetto alle se-

conde ($F=4.58$; $df=1$; $p=0.04$). Per la sostanza bianca del GTS destro è emersa una differenza tra i due sottogruppi, che tuttavia è al limite della significatività statistica ($F=4.06$; $df=1$; $p=0.05$) (MANCOVA, ICV ed età come covariate) (Tabella 9).

Per quanto riguarda il sottogruppo dei maschi (pazienti vs controlli), non sono emerse differenze significative per le aree investigate (MANCOVA, ICV ed età come covariate $p>0.05$) (Tabella 10).

3.1.4 Confronto nel campione stratificato per la variabile sesso - indice di asimmetria del PT

Dal confronto tra le femmine dei due gruppi, è emerso che i controlli hanno un PT sinistro più grande del 17% rispetto al PT destro, e tale differenza è significativa (PT sinistro \pm sd: 3.79 ± 0.97 , PT destro \pm sd: 3.14 ± 0.95 ; $t=5.47$; $df=26$; $p<0.001$), mentre nelle pazienti il PT sinistro ha un volume maggiore rispetto al destro del 2%, e in questo caso la differenza non è significativa (PT sinistro \pm sd: 3.18 ± 0.74 , PT destro \pm sd: 3.13 ± 0.78 ; $t=0.27$; $df=17$; $p=0.79$). La maggiore simmetria del PT nelle pazienti è confermato anche dal confronto tra la differenza media dei volumi e l'indice di asimmetria del PT (differenza media dei volumi: 0.05 ± 0.76 e 0.65 ± 0.12 nei casi e nei controlli, rispettivamente; $F=7.57$, $p=0.009$; indice di asimmetria: 0.03 ± 0.29 e 0.20 ± 0.19 nei casi e nei controlli, rispettivamente, $F=4.68$, $p=0.036$) (MANCOVA, età e ICV come covariate) (Tabella 9).

Nel gruppo dei maschi, al contrario, non vi sono diversità significative nelle differenze medie dei volumi e nell'indice di lateralizzazione del PT tra soggetti con schizofrenia e controlli (differenza media dei volumi: 0.22 ± 0.84 e 0.40 ± 0.94 nei casi e nei controlli, rispettivamente; $F=0.73$, $p=0.39$; indice di asimmetria: 0.12 ± 0.24 e 0.04 ± 0.24 nei casi e nei controlli, rispettivamente, $F=1.51$, $p=0.23$) (MANCOVA, età e ICV come covariate) (Tabella 10).

Tabella 9. Confronto tra pazienti e controlli di sesso femminile per il volume di GTS, HG, PT e l'indice di asimmetria di PT.

regione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=18)	controlli sani (n=27)	F	p
GTS sinistro GM	3,66 ± 0,46	3,72 ± 0,58	0,16	0,69
GTS sinistro WM	8,93 ± 1,49	9,98 ± 1,64	3,26	0,08
GTS destro GM	3,77 ± 0,6	3,88 ± 0,50	0,01	0,91
GTS destro WM	9,29 ± 1,45	10,50 ± 1,86	4,06	0,05
HG sinistro GM	0,88 ± 0,24	0,87 ± 0,26	0,12	0,73
HG sinistro WM	1,38 ± 0,4	1,38 ± 0,46	0,08	0,78
HG destro GM	0,79 ± 0,24	0,73 ± 0,18	1,32	0,26
HG destro WM	1,25 ± 0,44	1,19 ± 0,35	0,62	0,44
PT sinistro	3,19 ± 0,75	3,79 ± 0,99	4,58	0,04
PT destro	3,13 ± 0,79	3,14 ± 0,95	0,01	0,93
Diff PT sinistro-destro	0,05 ± 0,77	0,65 ± 0,62	7,57	0,01
Indice di asimmetria PT	0,03 ± 0,3	0,20 ± 0,19	4,69	0,04

MANCOVA, età, sesso e ICV come covariate, $df=1/44$

Tabella 10. Confronto tra pazienti e controlli di sesso maschile per il volume di GTS, HG, PT e l'indice di asimmetria di PT.

regione	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=40)	controlli sani (n=32)	F	p
GTS sinistro GM	4,05 ± 0,68	3,92 ± 0,58	0,84	0,36
GTS sinistro WM	10,13 ± 1,63	10,26 ± 1,43	0,14	0,71
GTS destro GM	4,28 ± 0,64	4,09 ± 0,43	3,04	0,09
GTS destro WM	11,06 ± 1,62	10,68 ± 1,01	1,66	0,20
HG sinistro GM	0,95 ± 0,30	0,87 ± 0,22	2,59	0,11
HG sinistro WM	1,52 ± 0,61	1,35 ± 0,47	2,02	0,16
HG destro GM	0,87 ± 0,23	0,82 ± 0,20	1,35	0,25
HG destro WM	1,36 ± 0,43	1,22 ± 0,34	2,59	0,11
PT sinistro	4,07 ± 0,84	3,85 ± 1,03	1,17	0,28
PT destro	3,66 ± 0,92	3,62 ± 0,81	0,04	0,85
Diff PT sinistro-destro	0,41 ± 0,94	0,22 ± 0,85	0,73	0,39
Indice di asimmetria PT	0,11 ± 0,24	0,04 ± 0,25	1,51	0,22

MANCOVA, età, sesso e ICV come covariate, $df=1/71$

3.1.5 Correlazioni tra volumi e variabili socio-demografiche e cliniche

Dalle correlazioni tra i volumi e le variabili cliniche effettuate mediante il test Rho di Spearman è emersa una correlazione inversa e significativa tra il volume della sostanza grigia del GTS sinistro ($r=-0.33$, $p=0.02$) e della sostanza bianca di HG sinistro ($r=-0.29$, $p=0.03$) e i sintomi positivi misurati mediante la BPRS. E' inoltre emerso che il volume del PT sinistro è inversamente e significativamente correlato agli anni di malattia ($r=-0.27$, $p=0.04$).

3.2 Risultati relativi alla valutazione del linguaggio

3.2.1 Risultati relativi alla produzione linguistica (*task* narrativo e conversazione semi-strutturata)

Nel task narrativo, i soggetti con diagnosi di schizofrenia hanno mostrato una prestazione inferiore rispetto ai soggetti sani per il numero di parole pronunciate e per la fluenza verbale (numero di parole per minuto), considerati come indici generali di produttività. Inoltre, essi hanno prodotto un minor numero di proposizioni, e la loro descrizione della storia differiva rispetto a quella dei soggetti sani per la diversità lessicale (minor varietà di parole usate) e sintattica (minor varietà di costruzioni sintattiche utilizzate) (Tabella 11) .

Tabella 11. Confronto tra i due gruppi nel task narrativo.

parametri e indici linguistici	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=21)		controlli sani (n=17)		analisi	
	Media	ds	media	ds	F	p
numero totale di parole pronunciate	71,52	30,00	132,24	81,73	8.75	< 0.01
tempo narrazione (sec)	51,76	28,45	64,35	35,65	2.05	0.16
fluenza (parole al minuto)	93,03	31,07	127,61	33,73	7.62	< 0.01
numero di proposizioni	12,19	5,17	20,59	9,79	10.59	< 0.01
numero di parole per proposizione	6,06	1,20	6,16	0,92	0.02	0.97
complessità sintattica (%)	51,15	22,23	63,05	18,65	2.32	0.14
diversità sintattica	3,05	1,56	4,29	0,77	12.20	< 0.01
diversità lessicale (parole type)	21,71	7,55	38,06	16,71	13.02	< 0.01
numero omissioni/sostituzioni funtori	0,24	0,62	0,12	0,33	0.14	0.71
omissioni/sostituz. morfologia legata	0,05	0,22	0,06	0,24	0.04	0.84
numero parafasie e anomie	0,33	0,66	0,18	0,39	0.43	0.51

MANCOVA, livello di istruzione come covariata. $df=1/37$

Nella conversazione semi-strutturata (Tabella 12), i pazienti hanno mostrato nuovamente una significativa riduzione della fluenza dell'eloquio, impiegando tuttavia in questo caso un tempo maggiore rispetto ai controlli nell'organizzare il discorso. Inoltre nei pazienti si è riscontrata una minore diversità sintattica e una percentuale inferiore di proposizioni complesse prodotte rispetto ai controlli.

Per entrambi i *task*, non sono emerse differenze statisticamente significative riguardo gli altri indici linguistici considerati ($p>0.01$).

I dati relativi a tangenzialità, deragliamenti, ridondanza, verbosità e rallentamento non sono stati considerati nelle analisi in quanto non rilevati dall'ascolto delle registrazioni.

Tabella 12. Confronto tra i due gruppi nella conversazione semi-strutturata

Parametri e indici linguistici	soggetti con diagnosi di schizofrenia (n=12)		controlli sani (n=12)		analisi	
	<i>Media</i>	<i>ds</i>	<i>media</i>	<i>ds</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
numero totale di parole pronunciate	124,67	26,70	114,25	20,20	1.05	0.32
tempo narrazione (sec)	76,08	15,49	56,75	14,39	10.99	< 0.01
fluenza (parole al minuto)	100,08	21,42	123,23	16,16	9.51	< 0.01
numero di proposizioni	17,25	5,55	15,25	3,65	1.21	0.28
numero di parole per proposizione	7,61	1,87	7,61	0,67	0.01	0.92
complessità sintattica (%)	44,71	15,92	64,69	12,73	9.36	< 0.01
diversità sintattica	2,92	1,00	4,00	0,74	8.22	< 0.01
diversità lessicale (parole type)	33,92	8,11	34,92	6,36	0.08	0.77
numero omissioni/sostituzioni funtori	0,58	1,24	0,00	0,00	2.18	0.15
omissioni/sostituz. morfologia legata	0,25	0,45	0,00	0,00	2.37	0.14
numero parafasie e anomalie	0,33	0,89	0,08	0,29	0.72	0.41

MANCOVA, livello di istruzione come covariata. $df=1/23$

3.2.2 Risultati relativi alla comprensione linguistica

A livello di comprensione, i pazienti hanno dimostrato una *performance* inferiore rispetto ai controlli riguardo il numero di errori totali e grammaticali commessi. Essi inoltre hanno impiegato un maggior tempo rispetto ai controlli nel rispondere agli item del test. (Tabella 13).

I gruppi confrontati in questo *task* differivano per il livello di scolarità. Quando i soggetti con un titolo di studio più alto (laurea) sono stati esclusi dal campione, i due gruppi (n=24 pazienti, n=14 controlli) non differivano più per il livello di scolarità ($\chi^2=1.99$, $df=1$ $p=0.37$). In questo caso, le analisi mostrano risultati significativi per gli stessi indici già menzionati (MANCOVA, $p \leq 0.01$).

Un confronto tra pazienti con un livello di psicopatologia lieve (n=14) e moderato (n=11), definiti da un punteggio totale alla BPRS inferiore o superiore a 41 (cut-off suggerito da Leucht *et al.*, 2005), ha evidenziato una prestazione significativamente peggiore, in termini di errori sia grammaticali che visivi, nel secondo gruppo (errori grammaticali: 3.57 ± 2.65 nel gruppo con psicopatologia lieve, 9.09 ± 6.12 nel gruppo con psicopatologia di livello moderato, $F=9.25$, $p=0.006$; errori visivi: 0.5 ± 0.65 nel primo gruppo, 3 ± 3.34 nel secondo, $F=7.53$, $p=0.01$) (MANCOVA, età come covariata).

Tabella 13. Confronto tra i due gruppi nel test di comprensione grammaticale

indici	pazienti con diagnosi di schizofrenia (n=25)		controlli sani (n=20)		analisi	
	media	ds	media	ds	F	p
errori totali	5,58	5,90	0,95	1,84	6.45	< 0.01
errori grammaticali	6,69	6,21	1,36	2,04	7.62	< 0.01
errori visivi	1,88	2,89	0,14	0,47	3.14	0.08
tempo di reazione (msec)	29329	168679	16367	71729	11.15	< 0.01

MANCOVA, livello di istruzione come covariata. $df=1/44$

3.2.3 Risultati al test di comprensione di idiomi e metafore

I risultati del test di comprensione di metafore e idiomi sono stati corretti per età e livello di istruzione prima delle analisi, secondo le griglie di correzione dei punteggi fornite dall'autore (Papagno *et al.*, 1995).

I pazienti con schizofrenia hanno mostrato una minore comprensione delle espressioni figurate proposte dall'esaminatore rispetto ai controlli. Essi hanno infatti ottenuto un pun-

teggio significativamente inferiore ad essi sia per quanto riguarda le metafore che gli idiomi (Tabella 10) (MANCOVA, livello di istruzione come covariata, $p \leq 0.01$).

Tabella 10 Confronto tra i due gruppi nel test di comprensione di idiomi e metafore.

indici	pazienti con diagnosi di schizofrenia (n=25)		controlli sani (n=20)		analisi	
	<i>Me-</i>	<i>ds</i>	<i>media</i>	<i>ds</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
comprensione di metafore	22,08	7,70	30,95	4,77	11.735	<0.01
comprensione di idiomi	19,77	8,92	29,30	6,04	10.117	<0.01

MANCOVA, livello di istruzione come covariata. $df=1/44$

Quando i soggetti con un alto livello di scolarità (laurea) sono stati esclusi dal campione, i due gruppi (n=24 pazienti, n=14 controlli) non differivano per il livello di scolarità ($\chi^2=1.99$, $df=1$, $p=0.37$). Anche in questo caso le analisi mostrano una differenza significativa sia per la comprensione di metafore che di idiomi (MANCOVA, $p \leq 0.01$).

Il confronto tra pazienti con un diverso livello di psicopatologia non ha in questo caso evidenziato differenze statisticamente significative (metafore: 22.92 ± 7.71 nel gruppo con psicopatologia lieve, 21.23 ± 7.89 nel gruppo con psicopatologia di livello moderato, $F=0.30$, $df=1/24$, $p=0.58$; idiomi: 20.85 ± 8.91 nel primo gruppo, 18.69 ± 9.16 nel secondo, $F=0.36$, $df=1/24$, $p=0.55$) (MANCOVA, età come covariata).

Sia per quanto riguarda il *task* narrativo, la conversazione, il test di comprensione grammaticale e il test di Papagno, la numerosità del campione non ha consentito una stratificazione dei gruppi in base al sesso.

3.3 Correlazione tra volumi e dimensioni linguistiche

I volumi di GTS, HG e PT sono stati messi in relazione con gli indici linguistici per i quali è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (indici generali di produzione, diversità lessicale e sintattica, indice di complessità sintattica, numero di errori grammaticali, comprensione di metafore e idiomi).

Nel gruppo dei controlli, vi è una correlazione positiva tra il GTS destro (sostanza bianca) e il numero di proposizioni prodotte ($r=0.60$, $p=0.05$) nel *task* narrativo. Vi è inoltre una correlazione diretta e significativa tra GTS destro (sostanza grigia) e il tempo dell'eloquio ($r=0.85$, $p<0.001$), così come con la fluenza nella conversazione ($r=-0.76$, $p=0.006$). In questo ultimo caso la correlazione ha un andamento inverso. Il volume del GTS sinistro risulta invece correlato negativamente con il numero di errori grammaticali commessi nel test di comprensione grammaticale ($r=-0.63$, $p=0.03$). Inoltre, nello stesso test, ad un aumento del volume del PT sinistro corrisponde un minore tempo di reazione ($r=-0.73$, $p=0.009$) (correlazione parziale, età come covariata).

Nel gruppo dei pazienti, sia il GTS sinistro che destro (sostanza grigia) appaiono correlati positivamente e significativamente con la diversità sintattica nel *task* narrativo ($r=0.72$, $p=0.04$; $r=0.73$, $p=0.04$, rispettivamente). Inoltre, all'aumento di volume del giro di Heschl destro (sostanza grigia) corrisponderebbe una minore diversità lessicale (-0.72 , $p=0.04$), mentre HG destro (sostanza bianca) risulta correlato direttamente con il numero di errori grammaticali nel test di comprensione grammaticale ($r=0.83$, $p=0.01$). Infine, al decrescere del PT sinistro sarebbe legata una maggiore complessità sintattica nella conversazione ($r=0.73$, $p=0.04$) mentre il volume del PT dell'emisfero destro è associato positivamente con la comprensione di metafore e idiomi ($r=0.87$, $p=0.004$; $r=0.76$, $p=0.03$, rispettivamente) (*partial correlation*, età e lunghezza di malattia come covariate).

3.4 Discussione

Discussione dei risultati relativi al confronto dei volumi di GTS, HG, PT

Il confronto tra il gruppo di pazienti affetti da schizofrenia e quello dei soggetti sani non ha riportato differenze nel volume di GTS, HG e PT e nell'indice di asimmetria del PT tra i due gruppi. Tuttavia, quando il campione è stato stratificato per la variabile sesso, è stata riscontrata una riduzione del PT sinistro e una minore asimmetria del PT nel gruppo di pazienti femmine rispetto ai controlli sani dello stesso sesso.

Il risultato relativo alla riduzione del PT sinistro trova ampio riscontro nella letteratura (senza distinzioni in base al sesso) (Petty *et al.*, 1995; Pearlson *et al.*, 1997; Kwon *et al.*, 1999; Hirayasu *et al.*, 2000; Sumich *et al.*, 2002; Kasai *et al.*, 2003; Yamasue *et al.*, 2004; Falkai *et al.*, 1995; Takahashi *et al.*, 2006; Yamasaki *et al.*, 2007). Tali studi hanno evidenziato una diminuzione volumetrica del PT sinistro sia nei pazienti cronici che in soggetti al primo episodio di malattia, suggerendo così una precoce alterazione a carico di questa regione e perciò il suo possibile coinvolgimento nella patofisiologia della schizofrenia.

Per quanto riguarda la ridotta asimmetria del PT riscontrata nel nostro campione, è importante sottolineare che, sebbene esista un'ampia letteratura che ha per oggetto il PT e il suo grado di lateralizzazione sia nei soggetti sani (Sommer *et al.*, 2008, per una *review*) che nella schizofrenia (Shapleske *et al.*, 1999, per una *review*), la maggior parte di questi lavori ha preso in esame l'area della superficie del PT o la sua lunghezza misurata sulla scissura silviana piuttosto che il suo volume. Come abbiamo appena visto, tuttavia, il dato più replicato in letteratura riguardante la schizofrenia è costituito proprio da una riduzione volumetrica del PT sinistro (talvolta accompagnato da un aumento del PT destro). Fra i pochi studi che prima di questo hanno confrontato il volume del PT in un gruppo di pazienti con diagnosi di schizofrenia e di controlli vi è quello di O'Leary *et al.* (1995) che ha riscontrato, diversamente rispetto al nostro studio, lo stesso pattern di asimmetria (sinistro > destro)

nei due gruppi. Tuttavia i limiti di questo lavoro sono sia la numerosità del campione (10 soggetti per ciascun gruppo), sia il fatto di non aver misurato in alcun modo la preferenza manuale. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Frangou *et al.* (1997), e sebbene in questo caso il numero di soggetti fosse più alto (32 pazienti e 39 controlli), gli autori hanno considerato nelle analisi sia soggetti destrimani che sinistrorsi, oltre ad aver essi stessi sottolineato alcuni limiti metodologici dello studio, ad esempio il fatto che il *rater* non fosse in cieco rispetto alla preferenza manuale dei soggetti. Pearlson *et al.* (1996) e Barta *et al.* (1997), lavorando entrambi sugli stessi dati, hanno riscontrato una mancanza di asimmetria sia nei 28 pazienti che nei 32 controlli da loro considerati. In questo caso la preferenza manuale non è stata indicata dagli autori, facendo così pensare ad un effetto di confondimento dovuto a tale variabile. E' inoltre importante sottolineare che sia lo studio di Frangou *et al.* (1997) che gli ultimi due lavori citati hanno escluso dalla loro misurazione del PT il cosiddetto "planum parietale", che è invece importante includere per tenere conto delle differenze tra l'andamento della scissura silviana nella parte sinistra e destra dell'encefalo (Shapleske *et al.*, 1999). Il risultato emerso dal presente studio sembra invece più in linea con quello ottenuto da Kawasaki *et al.* (2008), i quali hanno utilizzato una tecnica di *voxel-based morphometry* (VBM) per confrontare 60 soggetti con schizofrenia e 60 soggetti sani, tutti destrimani, riscontrando una riduzione della normale asimmetria del PT (sinistro>destra) nel gruppo dei pazienti. In questo caso, la differenza nella metodica utilizzata rende parziale il confronto tra i due studi.

Il dato di maggiore interesse che emerge dal nostro studio è la presenza di tali anomalie solo nelle pazienti di sesso femminile, quando confrontate con individui sani dello stesso sesso. Le differenze di genere nella schizofrenia sono oggetto di grande interesse (Leung & Chue, 2000, per una *review*). E' stato infatti osservato un andamento diverso del disturbo nei due sessi per un gran numero di fattori. In breve, i maschi presenterebbero un'età di

esordio più precoce e un peggiore funzionamento premorbo, oltre ad una presenza più importante di deficit cognitivi e di una prevalente sintomatologia di tipo negativo. Le femmine, al contrario, mostrerebbero più sintomi positivi (allucinazioni uditive e deliri persecutori), una risposta migliore e più rapida al trattamento con antipsicotici ma anche un numero maggiore di effetti collaterali. Il decorso della malattia sembrerebbe più favorevole per le donne affette dal disturbo. Non sono invece state riscontrate grosse differenze riguardo la storia familiare, le complicanze ostetriche e la presenza di anomalie fisiche minori e di *neurological soft signs*. A fronte di questa buona caratterizzazione del disturbo distinta in base al genere, i risultati degli studi sulle differenze tra maschi e femmine riguardo le anomalie strutturali e funzionali dell'encefalo sono tuttora piuttosto discordanti. Alcuni autori (Cowell *et al.*, 1996; Goldstein, 1996) hanno sottolineato la grande disomogeneità riguardo il tipo di popolazioni, metodiche e indici considerati dalle diverse ricerche, oltre ad aver rilevato un *bias* per lo studio di individui destrimani e di sesso maschile, *bias* che ha l'effetto di trascurare due fattori di cruciale importanza per la lateralizzazione emisferica sia strutturale che funzionale dell'encefalo, ossia il sesso e la preferenza manuale (Dos Santos Sequeira *et al.*, 2006). L'importanza di considerare separatamente maschi e femmine, in particolare, deriva dall'ipotesi di Crow (Crow, 1997) di una base genetica della psicosi localizzata proprio sui cromosomi sessuali X ed Y.

Per quanto riguarda il PT nello specifico, DeLisi *et al.* (1994) hanno ad esempio evidenziato una differenza nei due sessi per quanto riguarda la lunghezza del PT, per cui le femmine mostravano una tendenza ad una minore asimmetria nella regione posteriore del PT rispetto al gruppo complessivo (maschi più femmine). Lo studio di VBM di Kawasaki già citato ha riscontrato una differenza nell'asimmetria del PT tra pazienti con schizofrenia e controlli sani, ma non tra maschi e femmine considerati separatamente. Al contrario, Goldstein *et al.* (2002) hanno rilevato un aumento volumetrico del PT destro, con una conseguente

simmetria, nelle pazienti schizofreniche rispetto ai controlli dello stesso sesso. Il nostro studio va a confermare tale simmetria, dovuta nel nostro caso ad una riduzione volumetrica del PT sinistro anziché ad un aumento del destro.

Come evidenziato in precedenza, anche per quanto riguarda l'asimmetria del PT gli studi hanno utilizzato indici (lunghezza, area, volume) e metodiche diverse (MEG, MRI, fMRI), rendendo difficoltoso un confronto dei risultati dei vari studi. Considerati assieme, queste evidenze mostrano quanto tale campo di indagine sia ancora insufficientemente esplorato e come sia necessaria una omologazione degli studi per renderne comparabili i risultati. La distinzione in base al sesso è infatti di fondamentale importanza per la comprensione del modo in cui le differenze di genere di tipo anatomico e funzionale cerebrale nella schizofrenia possono influire sugli endofenotipi cognitivi del disturbo (ad esempio sulla competenza linguistica).

Discussione dei risultati relativi alla correlazione tra volumi e variabili cliniche

Dalle correlazioni tra i volumi e le variabili cliniche, emerge che a una perdita di volume nella sostanza grigia del GTS e in quella bianca di HG (entrambi nell'emisfero sinistro) corrisponde un aumento della sintomatologia positiva misurata mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale*. Tale correlazione, così come quella tra la diminuzione di volume del PT con l'aumento degli anni di malattia, è confermata da studi sia su pazienti cronici (Barta *et al.*, 1990) che su pazienti schizofrenici "naive" al primo episodio di malattia (Kim *et al.*, 2003). Tale dato conferma il ruolo del GTS nel sostenere la sintomatologia positiva della schizofrenia fin dalle fasi precoci del disturbo. Una riduzione di HG sinistro associata alla presenza di allucinazioni e deliri è stata riscontrata in particolare da Sumich *et al.* (2005) e da Gaser *et al.* (2004). Tali dati sono supportati anche dalle evidenze provenienti da studi di tipo funzionale (Stephane *et al.*, 2001; Plaze *et al.*, 2006). Un recente lavoro di Lee *et al.* (2009) ha ad esempio riscontrato, in un campione di pazienti cronici come quello conside-

rato nel nostro studio, una alterazione dell'integrità sia della sostanza grigia che della sostanza bianca del GTS, oltre ad una aumentata diffusione delle molecole d'acqua nel GTS sinistro, significativamente associata con la presenza di allucinazioni uditive. L'associazione tra volume del GTS e sintomi positivi confermata dal nostro studio può essere spiegata in quanto ad una alterazione volumetrica di GTS, e di HG in particolare, corrisponderebbe una disfunzione dei processi bottom-up e un conseguente aumento dei meccanismi di controllo di tipo top-down sulla percezione; questo determinerebbe una maggiore tendenza a percepire fenomeni allucinatori (Mathew *et al.*, 1993; Aleman *et al.*, 2003). Una spiegazione alternativa è stata proposta da Ford & Mathalon (2004) e da Gaser *et al.* (2004), i quali hanno ipotizzato che le aree frontali medie e inferiori dell'encefalo fallirebbero nell'inviare un segnale ad HG, producendo così un'errata interpretazione di stimoli endogeni come provenienti dall'esterno.

Discussione dei risultati relativi alla valutazione del linguaggio

Per quanto riguarda la valutazione del linguaggio, i risultati ottenuti mostrano un diffuso deterioramento della dimensione linguistica nel gruppo di pazienti con diagnosi di schizofrenia rispetto al gruppo di soggetti sani. Tali deficit compaiono sia a livello della produzione che della comprensione linguistica e sia riguardo gli aspetti linguistici che pragmatici dell'eloquio.

Per quanto riguarda la produzione linguistica, l'uso di due modalità diverse (narrazione e conversazione) ha permesso di valutare la coerenza dei risultati in *task* diversi ed, eventualmente, la presenza di deficit compito-dipendenti. In maniera comune alle due prove, è emersa una compromissione a livello degli indici generali di produzione, il che indica che l'eloquio dei pazienti appare meno ricco rispetto a quello dei controlli in termini quantitativi. I soggetti con schizofrenia necessitano inoltre di un tempo maggiore rispetto ai soggetti sani per organizzare il discorso o, in altri termini, pronunciano un minor numero di paro-

le a parità di tempo. L'eloquio appare meno ricco anche dal punto di vista qualitativo, infatti i pazienti mostrano sia di possedere una minore ricchezza lessicale a cui attingere per descrivere una storia, sia di fare uso di strutture sintattiche meno complesse (conversazione) e meno diversificate tra loro (narrazione e conversazione). Tali risultati confermano quanto già evidenziato in altri studi (Chen *et al.*, 1996; DeLisi *et al.*, 1997; DeLisi, 2001; Ceccherini-Nelli & Crow, 2003; Condray & Steinhauer, 2003; Kircker *et al.*, 2005; Covington *et al.*, 2005). Queste ricerche hanno mostrato che ad una riduzione della complessità sintattica non corrisponde la presenza di errori nella costruzione delle frasi. Come sottolineato da Covington *et al.* (2005), l'eloquio schizofrenico appare corretto dal punto di vista della sintassi anche in presenza di un' "insalata di parole". Nel nostro studio, questo aspetto viene confermato dall' assenza di errori morfosintattici sia per i controlli che per i pazienti. Per quanto riguarda la comprensione linguistica, la differenza tra i due gruppi nel numero di errori grammaticali commessi conferma un deficit specifico nell'accedere alle regole di costruzione sintattica delle frasi, dato confermato anche dal tempo significativamente maggiore che i pazienti impiegano per fornire una risposta. La scarsa comprensione di frasi sintatticamente complesse è stata riscontrata anche da Bagner *et al.* (2003), i quali hanno spiegato i risultati da loro ottenuti in termini di deficit della *working memory*.

Come emerso dal confronto tra pazienti con livello lieve o moderato di patologia misurato mediante la BPRS, la presenza di sintomi psicopatologici più gravi può influire sulla prestazione al test facendo aumentare non solo gli errori di tipo grammaticale ma anche quelli di tipo visivo.

Infine, nel nostro studio i pazienti hanno mostrato una scarsa comprensione delle espressioni idiomatiche e metaforiche, confermando anche per il gruppo di soggetti da noi considerati una tendenza ad un pensiero di tipo concreto (Kircher *et al.*, 2007) e un deficit nelle competenze di tipo pragmatico necessarie per la comprensione del significato figurato del-

le metafore e degli idiomi (Langdon *et al.*, 2002; Mitchell & Crow, 2005). In questo caso, la comprensione sembra non essere dipendente dal livello di psicopatologia, facendo pensare ad un deficit più stabile nel tempo.

Discussione dei risultati relativi alla correlazione tra volumi e indici linguistici

In generale, le correlazioni da noi trovate riguardano sia il GTS, HG e PT, sia la sostanza grigia e bianca che l'emisfero destro e sinistro. Questo conferma l'importanza di tali aree per il linguaggio e suggerisce che entrambi i tessuti e gli emisferi sono coinvolti nel sostenere la funzione linguistica.

Le correlazioni mostrano un *pattern* diverso nei controlli e nei pazienti.

Nei primi, gli indici linguistici considerati, e in particolare gli indici di produttività generale e gli errori grammaticali, appaiono associati al GTS destro (sostanza grigia e bianca) e sinistro (sostanza grigia), rispettivamente. Questo confermerebbe il ruolo del GTS sinistro negli aspetti inerenti alla sintassi.

Nel gruppo dei pazienti, i volumi del GTS sinistro e destro sono correlati entrambi alla diversità sintattica. Poiché questo aspetto sembra essere più legato alla parte sinistra dell'encefalo, un coinvolgimento dell'altro emisfero potrebbe suggerire un meccanismo di tipo compensatorio. Inoltre nei pazienti, ad una diminuzione del volume del PT destro sarebbe legata una minore comprensione delle espressioni metaforiche ed idiomatiche. Per quanto riguarda HG, nel gruppo dei soggetti con schizofrenia sembra essere presente un suo coinvolgimento in funzioni generalmente non associate a quest'area (ad esempio la diversità lessicale). Tali correlazioni hanno una direzione difficile da interpretare. Esse potrebbero essere indice di un malfunzionamento in questa regione cerebrale.

In ogni caso, sia per i soggetti che per i controlli, la bassa numerosità del campione suggerisce di considerare questi dati come preliminari e di approfondire la relazione tra misure volumetriche e linguistiche in un gruppo più ampio di soggetti.

A causa di tale numerosità, non è stato possibile investigare in maniera separata le correlazioni nel sottogruppo di femmine e di maschi.

3.5 Punti di forza dello studio

Un primo punto di forza di questo studio consiste nell'aver studiato alcune aree del lobo temporale di estrema importanza per la comprensione dell'eziopatogenesi della schizofrenia in un campione numeroso di soggetti (58 pazienti e 59 controlli).

Inoltre, la maggior parte degli studi che hanno investigato la lateralizzazione emisferica ha utilizzato come misura del PT l'area della superficie o la sua lunghezza calcolata lungo la scissura di Silvio. I pochi lavori che hanno preso in considerazione il volume dell'area presentano inoltre i limiti metodologici già descritti; il presente studio ha il vantaggio di aver calcolato l'indice di asimmetria relativo al volume del PT, ossia una misura più informativa rispetto all'area superficiale e alla lunghezza.

E' stato inoltre escluso il ruolo di due importanti variabili di confondimento, ossia la preferenza manuale e il sesso, sia considerando solo soggetti destrimani che facendo un'analisi distinta per maschi e femmine.

Per quanto riguarda la valutazione del linguaggio, sono stati presi in considerazione diversi indici, che spaziano dal livello più specificatamente linguistico (indagato sia nella componente di produzione che di comprensione) a quello pragmatico, consentendo un ampio e articolato *assessment* delle abilità linguistiche dei pazienti e dei controlli.

E' inoltre da sottolineare il fatto che la maggior parte della letteratura oggi esistente sul linguaggio è costituita da studi su soggetti di lingua inglese. Il presente lavoro, in parte già pubblicato (Tavano *et al.*, 2008), ha indagato la dimensione linguistica in un campione di pazienti di lingua italiana, confermando la presenza di un *impairment* che sembra perciò caratteristico del disturbo schizofrenico e indipendente dalla lingua madre.

Infine, a nostra conoscenza, il presente studio è uno dei pochi ad avere messo in relazione le misure dei volumi di GTS, HG e PT con degli indici linguistici. Un altro lavoro del 2007 di Walder *et al.* ha proposto una correlazione simile. Tuttavia questo studio è stato effettuato su un campione estremamente piccolo. Inoltre, le misure del linguaggio considerate, tranne quelle relative alla comprensione grammaticale, erano a livello di produzione e comprensione di parole singole, e quindi lontane dalla complessità del linguaggio quotidiano, composto principalmente da narrazioni e conversazioni, su cui il nostro studio si è concentrato.

3.6 Limiti dello studio

E' importante tuttavia tenere conto di alcuni limiti dello studio. La prima limitazione consiste nell' aver studiato pazienti cronici, il che ha impedito di controllare il ruolo di alcune variabili confondenti quali la lunghezza di malattia e l'effetto del trattamento prolungato con antipsicotici. Le analisi non hanno tuttavia evidenziato differenze nel volume delle aree investigate tra gruppi di soggetti con più e meno di cinque anni di malattia. La letteratura inoltre conferma la presenza di alterazioni nel volume delle aree qui considerate anche nei primi episodi del disturbo, suggerendo l'esistenza di un processo patofisiologico nelle regioni del lobo temporale fin dalle fasi precoci della malattia.

Inoltre, poiché il giro di Heschl coincide quasi completamente con la corteccia uditiva primaria, esso è implicato nella funzionalità uditiva, tuttavia non vi è modo di escludere che i soggetti potessero presentare delle anomalie di questa funzione. Nessuno strumento è stato utilizzato per valutare tale aspetto.

E' importante inoltre considerare che il linguaggio umano costituisce una funzione estremamente complessa, sostenuta da un *network* di aree cerebrali. Le aree del lobo temporale da noi considerate costituiscono una parte di questo substrato anatomico. Sarà pertanto ne-

cessario integrare lo studio con delle indagini su aree cerebrali diverse (ad esempio la regione prefrontale), così come approfondire le correlazioni trovate progettando dei paradigmi di *fMRI*.

Per quanto riguarda la valutazione del linguaggio, essendo il presente uno studio di tipo *cross-sectional*, non è possibile conoscere l'andamento della prestazione nei compiti linguistici al variare del livello di psicopatologia. Il confronto tra soggetti con psicopatologia lieve e moderata suggerisce una maggiore compromissione nei compiti linguistici nel secondo gruppo. Questo per quanto riguarda la comprensione delle regole di tipo sintattico, ma non delle espressioni figurate dell'eloquio.

I due gruppi di pazienti e di controlli sani differiscono per il livello di scolarità (nel campione relativo al task narrativo e alla conversazione la differenza è al limite della significatività). Tale diversità è dovuta alla difficoltà nel reclutare dei volontari sani appaiabili ai pazienti con schizofrenia per tale variabile. Questo aspetto è stato ad ogni modo tenuto in considerazione al momento delle analisi statistiche, inserendo il livello di scolarità come covariata nell'analisi della varianza.

Inoltre, non sono state valutate alcune funzioni cognitive (es. memoria, funzioni esecutive, processi attentivi, quoziente intellettivo) che possono avere un ruolo nel determinare la *performance* ai test.

E' infine da sottolineare che la dimensione ridotta del campione valutato suggerisce una certa cautela nell'interpretazione dei risultati che, seppur indicativi di un deficit, necessitano di essere ulteriormente indagati in un campione più ampio. Allo stesso modo, la dimensione ridotta del campione non ha consentito un confronto degli indici linguistici distinto per sesso. Sarà importante pertanto investigare le possibili differenze in un campione più numeroso, in modo tale da verificare se le anomalie relative al volume e alla simmetria del

PT da noi riscontrate nelle femmine si traducono in una prestazione diversificata anche nei compiti linguistici.

Conclusioni

I dati di questo studio, condotto su un campione di 58 soggetti con diagnosi di schizofrenia e 59 controlli sani, hanno confermato la presenza di alterazioni sia in termine di volume che di lateralizzazione del planum temporale, una regione che riveste una grande importanza per il linguaggio. Non hanno invece replicato la perdita di volume del giro temporale superiore sinistro generalmente evidenziata nella letteratura sulla schizofrenia. Tuttavia le correlazioni osservate hanno confermato il ruolo di questa regione nel sostenere la sintomatologia positiva del disturbo.

Il minor volume del planum temporale sinistro e la tendenza verso un'inversione della normale asimmetria (sinistro>destra) sono stati riscontrati soltanto nel gruppo di pazienti di sesso femminile, quando confrontati con i controlli dello stesso sesso. Tale risultato inserisce questo studio nel dibattito sulle differenze anatomiche e funzionali legate al sesso nella schizofrenia, e conferma l'importanza di effettuare studi su popolazioni distinte (soggetti di sesso femminile e mancini/ambidestri), al fine di bilanciare un *bias* oggi esistente nella letteratura.

Inoltre, questo studio ha mostrato un diffuso deterioramento della dimensione linguistica nel sottocampione di pazienti da noi considerato. Tale *impairment* coinvolge sia gli aspetti più propriamente linguistici (produttività, diversità e complessità della sintassi, diversità lessicale) che quelli di tipo pragmatico. Entrambi questi elementi sono di grande importanza per la qualità della vita delle persone affette da schizofrenia e possono costituire la base per interventi di tipo preventivo o riabilitativo. I risultati emersi relativamente al PT sugge-

riscono l'opportunità di valutare, in un campione più numeroso, eventuali differenze tra i sessi anche per quanto riguarda la *performance* nei compiti linguistici.

Il *pattern* di correlazioni osservate tra dati volumetrici e indici linguistici ha confermato l'importanza delle aree cerebrali investigate nel sostenere la funzione linguistica. La ridotta numerosità del campione e la mancanza di studi di correlazione in letteratura suggeriscono di approfondire ulteriormente le correlazioni emerse in un campione di soggetti più ampio.

Bibliografia

- Aglioti S.M. & Fabbro F. (2006). *Neuropsicologia del linguaggio*. Il Mulino, Bologna.
- Aleman A., Bocker K.B., Hijman R., de Haan E.H. & Kahn R.S. (2003). Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia: Role of top-down information processing. *Schizophrenia Research* 64, 175-185.
- Allen H.A., Liddle P.F. & Frith C.D. (1993). Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 163, 769-775.
- Amaddeo F., Beecham J., Bonizzato P., Fenyó A., Knapp M. & Tansella M. (1997). The use of a case register to evaluate the costs of psychiatric care. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95, 189-198.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV). APA: Washington.
- Andreasen N.C. (1986). Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin* 12, 473-482.
- Antonova E., Sharma T., Morris R. & Kumari V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* 70, 117-145.
- Arbib M. & Bota M. (2003). Language evolution: neural homologies and neuroinformatics. *Neural Networks* 16, 1237-1260.
- Armstrong D.F., Stokoe W.C. & Wilcox S.E. (1995). *Gesture and the Nature of Language*. Cambridge University Press.
- Bagner D.M., Melinder M.R.D. & Barch D.M. (2003). Language comprehension and working memory deficits in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 60, 299-309.
- Barta P.E., Pearlson G.D., Powers R.E., Richards S.S. & Tune L.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 147, 1457-1462.
- Barta P.E., Petty R.G., McGilchrist I., Lewis R.W., Jerram M., Casanova M.F., Powers R.E., Brill L.B. & Pearlson G.D. (1995). Asymmetry of the planum temporale: methodological considerations and clinical associations. *Psychiatry Research* 61, 137-150.

Barta P.E., Pearlson G.D., Brill L.B., Royall R., McGilchrist I.K., Pulver A.E., Powers R.E., Casanova M.F., Tien A.Y., Frangou S. & Petty R.G. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry* 154, 661-667.

Beasley C.L., Chana G., Honavar M., Landau S., Everall I.P. & Cotter D. (2005). Evidence for altered neuronal organisation within the planum temporale in major psychiatric disorders. *Schizophrenia Research* 73, 69-78.

Belin P., Zilbovicius M., Crozier S., Thivard L., Fontaine A., Masure M.C. & Samson Y. (1998). Lateralization of speech and auditory temporal processing. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10, 536-540.

Bhati M.T. (2005). The brain, language, and schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 7, 297-303.

Bleuler E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig.

Brambilla P., Harenski K., Nicoletti M., Sassi R.B., Mallinger A.G., Frank E., Kupfer D.J., Keshavan M.S. & Soares J.C. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatry Research* 37, 287-295.

Broca P. (1861). Perte de la parole, ramolissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletin de la Société d'Anthropologie de Paris* 2, 235-238.

Bruder G., Rabinowicz E., Towey J., Brown A, Kaufmann C.A., Amador X., Malaspina D. & Gorman J.M. (1995). Smaller right ear (left hemisphere) advantage for dichotic fused words in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 152, 932-935.

Brüne M. (2005). "Theory of Mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin* 31, 21-42.

Brüne M. & Bodenstein L. (2005). Proverb comprehension reconsidered - 'Theory of Mind' and the pragmatic use of language in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 75, 233-239.

Buchsbaum B.R., Hickock G. & Humphries C. (2001). Role of left posterior STG in phonological processing for speech perception and production. *Cognitive Science* 25, 663-678.

Bullmore E.T., Frangou S. & Murray R.M. (1997). The dysplastic net hypothesis: An integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 28, 143-156.

- Buxhoeveden D.P., Switala A.E., Litaker M., Roy E. & Casanova M.F. (2001). Lateralization of minicolumns in human planum temporale is absent in nonhuman primate cortex. *Brain Behavioral Evolution* 57, 349-358.
- Cantalupo C. & Hopkins W.D. (2001). Asymmetric Broca's area in great apes. *Nature* 414, 505-507.
- Ceccherini-Nelli A. & Crow T.J. (2003). Disintegration of the components of language as the path to a revision of Bleuler's and Schneider's concepts of schizophrenia. Linguistic disturbances compared with first-rank symptoms in acute psychosis. *British Journal of Psychiatry* 182, 233-240.
- Chaika E. (1974). A linguistic looks at "schizophrenic" language. *Brain and Language* 1, 257-276.
- Chaika E. (1990). *Understanding psychotic speech: beyond Freud and Chomsky*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- Chen E.Y.H., Lam L.C.W., Kan C.S., Chan C.K.Y., Kwok C.L., Nguyen D.G.H. & Chen R.Y.L. (1996). Language disorganization in schizophrenia: validation and assessment with a new clinical rating instrument. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 6, 4-13.
- Chilosi A.M. & Cipriani P. (1995). *Test di comprensione grammaticale per i bambini*. Del Cerro, Tirrenia, Italy. (Adattamento in lingua italiana del testo contenuto in Fraser C, Bellugi U. & Brown R. (1963). Control of grammar in imitation, comprehension, and production. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour* 2, 121-135).
- Cobianchi S. & Bertirotti A. (2005). Il linguaggio dai primati all'uomo. Le scimmie possiedono analoghe aree corticali? *PsicoLAB.net* 2, 119-124.
- Condray R. & Steinhauer S.R. (2003). Mechanisms of disrupted language comprehension in schizophrenia. *Behavioural Brain Science* 26, 87-88.
- Corballis M.C. (2003). From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behavioral and Brain Sciences* 26, 199-208.
- Corballis M.C. (2004). The origins of modernity: Was autonomous speech the critical factor? *Psychological Review* 111, 543-552.
- Covington M.A., He C., Brown C., Naçi L., McClain J.T., Fjordbak B.S., Semple J. & Brown J. (2005). Schizophrenia and the structure of language: the linguist's view. *Schizophrenia Research* 77, 85-98.

- Cowell P., Kostianovsky D., Gur R., Turetsky B. & Gur R. (1996). Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153, 799-805.
- Crow T.J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo Sapiens pays for language? *Schizophrenia Research* 28, 127-141.
- Crow T.J. (2000a). Invited commentary on: functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. The genetics of asymmetry and psychosis. *British Journal of Psychiatry* 176, 61-63.
- Crow T.J. (2000b). Schizophrenia as the price that Homo Sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Review* 31, 118-129.
- Crow T.J. (2004). Auditory hallucinations as primary disorders of syntax: an evolutionary theory of the origins of language. *Cognitive Neuropsychiatry* 9, 125-145.
- Crow T.J. (2008). The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophrenia Research* 102, 31-52.
- Cutting J. (1985). *The Psychology of Schizophrenia*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Cutting J., Murphy D. (1990). Impaired ability of schizophrenics, relative to manics or depressives, to appreciate social knowledge about their culture. *British Journal of Psychiatry* 157, 355-358.
- de Bonis M., Epelbaum C., Deffez V., Féline A. (1997). The comprehension of metaphors in schizophrenia. *Psychopathology* 30, 149-154.
- DeLisi L.E. (2001). Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophrenia Bulletin* 27, 481-496.
- DeLisi L.E., Hoff A.L., Neale C. & Kushner M. (1994). Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research* 12, 19-28.
- DeLisi L.E., Sakuma M., Kushner M., Finer D.L., Hoff A.L. & Crow T.J. (1997). Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23, 255-271.

Demonet J., Price C., Wise R. & Frackowiak R.S. (1994). Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neuroscience Letters* 182, 25-28.

Demonet J., Thierry G. & Cardebat D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological Reviews* 85, 49-95.

De Smet H.J., Baillieux H., De Deyn P.P., Mariën P. & Paquier P. (2007). The cerebellum and language: the story so far. *Folia Phoniatria et Logopedica* 59, 165-170.

Dickey C.C., McCarley R.W., Voglmaier M.M., Niznikiewicz M.A., Seidman L.J., Demeo S., Frumin M. & Shenton M.E. (2003). An MRI study of superior temporal gyrus volume in women with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 160, 2198-2201.

Docherty N.M., Cohen A.S., Nienow T.M., Dizneo T.J. & Dangelmaier R.E. (2003). Stability of formal thought disorder and referential communication disturbances in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 112, 469-475.

Dos Santos Sequeira S., Woerner W., Walter C., Kreuder F., Lueken U., Westerhausen R., Wittling R.A., Schweiger E. & Wittling W. (2006). Handedness, dichotic-listening ear advantage, and gender effects on planum temporal asymmetry - A volumetric investigation using structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 44, 622-636.

Downhill J.E. Jr, Buchsbaum M.S., Hazlett E.A., Barth S., Lees Roitman S., Nunn M., Lekarov O., Wei T., Shihabuddin L., Mitropoulou V., Silverman J. & Siever L.J. (2001). Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 48, 187-199.

Duffau H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 46, 927-934.

Duvernoy H.M. (1999). *The human brain. Surface, blood supply, and three-dimensional sectional anatomy*. Springer-Verlag, Wien.

Eimas P.D. (1985). La percezione del linguaggio nella prima infanzia. *Le Scienze* 199, 26-32.

Emmorey K., Allen J.S., Bruss J., Schenker N. & Damasio H. (2003). A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 10049-10054.

Falkai P., Bogerts B., Schneider T., Greve B., Pfeiffer U., Pilz K., Gonsiorczyk C., Majtenyi C. & Ovary I. (1995). Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research* 14, 161-176.

First M.B., Michael B., Spitzer R.L., Robert L., Gibbon M., Gibbon W. & Janet B.W. (2002). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.

Ford J.M. & Mathalon D.H. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *Journal of Psychiatry Research* 38, 37-46.

Frackowiak R.S.J., Friston K.J., Frith C., Dolan R., Price C.J., Zeki S. , Ashburner J. & Penny W.D. (2003). *Human Brain Function*. Academic Press.

Frangou S., Sharma T., Sigmudsson T., Barta P., Pearlson G. & Murray R.M. The Maudsley Family Study 4 (1997). Normal planum temporale asymmetry in familial schizophrenia. A volumetric MRI study. *British Journal of Psychiatry* 170, 328-333.

Fraser W.I., King K.M., Thomas P. & Kendell R.E. (1986). The diagnosis of schizophrenia by language analysis. *British Journal of Psychiatry* 148, 275-278.

Friederici A.D., Ruschemeyer S.A., Hahne A. & Fiebach C.J. (2003). The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cerebral Cortex* 13, 170-177.

Friederici A.D., von Cramon Y.D. & Kotz S.A. (2007). Role of the corpus callosum in speech comprehension: interfacing syntax and prosody. *Neuron* 53, 135-145.

Friston K.J. & Frith C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience* 3, 89-97.

Fromkin V.A. (1975). *Speech errors as linguistic evidence*. Mouton, The Hague.

Gannon P.J., Holloway R.L., Broadfield D.C. & Braun A.R. (1998). Asymmetry of chimpanzee planum temporal: humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog. *Science* 279, 220-222.

Gaser C., Nenadic I., Volz H.P., Büchel C. & Sauer H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": A fronto-temporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cerebral Cortex* 14, 91-96.

Geschwind N. & Levitsky W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161, 186-187.

Geschwind N. (1970). The organization of language in the brain. *Science* 170, 940-944.

Geschwind N. & Galaburda A.M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology* 42, 634-654.

Goldstein J.M. (1996). Sex and brain abnormalities in schizophrenia: fact or fiction? *Harvard Review of Psychiatry* 4, 110-115.

Goldstein J.M., Seidman L.J., O'Brien L.M., Horton N.J., Kennedy D.N., Makris N., Caviness V.S., Faraone F.V. & Tsuang M.T. (2002). Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry* 59, 154-164.

Graves W., Grabowski T.J., Mehta S. & Gupta P. (2008). Left posterior superior temporal gyrus participates specifically in accessing lexical phonology. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20, 1698-1710.

Gur R.E. (1977). Motoric laterality imbalance in schizophrenia. A possible concomitant of left hemisphere dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 34, 33-37.

Hewes G.W. (1973). Primate communication and the gestural origins of language. *Current Anthropology* 14, 5-24.

Hickock G. & Poeppel D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences* 4, 131-137.

Hickock G. & Poeppel D. (2004). Towards a functional anatomy of language. *Cognition* 92, 1-12.

Hirayasu Y., McCarley R.W., Salisbury D.F., Tanaka S., Kwon J.S., Frumin M., Snyderman D., Yurgelun-Todd D., Kikinis R., Jolesz F.A., Shenton M.E. (2000). Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 57, 692-699.

Holinger D.P., Shenton M.E., Wible C.G., Donnino R., Kikinis R., Jolesz F.A. & McCarley R.W. (1999). Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. *American Journal of Psychiatry* 156, 1730-1735.

- Honeycutt N.A., Musick A., Barta P.E. & Pearlson G.D. (2000). Measurement of the planum temporale (PT) on magnetic resonance imaging scans: temporal PT alone and with parietal extension. *Psychiatry Research* 98, 103-116.
- Hopkins W.D., Marino L., Rilling J.K. & MacGregor L.A. (1998). Planum temporale asymmetries in great apes as revealed by magnetic resonance imaging (MRI). *Neuroreport* 9, 2913-2918.
- Josse G., Mazoyer B., Crivello F. & Tzourio-Mazoyer N. (2003). Left planum temporale: an anatomical marker of left hemispheric specialization for language comprehension. *Cognitive Brain Research* 18, 1-14.
- Jung-Beeman M. (2005). Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends in Cognitive Sciences* 9, 512-518.
- Just M.A., Carpenter P.A. & Keller T.A. (1996). Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science* 274, 114-116.
- Kaan E. & Swaab T.Y. (2002). The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends in Cognitive Sciences* 6, 350-356.
- Karlsgodt K.H., Sun D., Jimenez A.M., Lutkenhoff E.S., Willhite R., van Erp T.G. & Cannon T.D. (2008). Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 20, 1297-1327.
- Kasai K., Shenton M.E., Salisbury D.F., Hirayasu Y., Onitsuka T., Spencer M.H., Yurgelun-Todd D.A., Kikinis R., Jolesz F.A. & McCarley R.W. (2003). Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 60, 766-775.
- Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T., Nohara S., McGuire P.K., Seto H. & Kurachi M. (2008). Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biological Psychiatry* 63, 793-800.
- Kim J.J., Crespo-Facorro B., Andreasen N.C., O'Leary D.S., Zhang B., Harris G. & Magnotta V.A. (2000). An MRI-based parcellation method for the temporal lobe. *Neuroimage* 11, 271-288.
- Kim J.J., Crespo-Facorro B., Andreasen N.C., O'Leary D.S., Magnotta V. & Nopoulos P. (2003). Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophrenia Research* 60, 173-181.

- Kircher T.J., Brammer M.J., Levelt W., Bartels M. & McGuire P.K. (2004). Pausing for thought: engagement of left temporal cortex during pauses in speech. *Neuroimage* 21, 84-90.
- Kircher T.T., Oh T.M., Brammer M.J. & McGuire P.K. (2005). Neural correlates of syntax production in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 186, 209-214.
- Kircher T.T.J., Leube D.T., Erb M., Grodd W. & Rapp A.M. (2007). Neural correlates of metaphor processing in schizophrenia. *Neuroimage* 34, 281-289.
- Kleinschmidt A., Falkai P., Huang Y., Schneider T., Furst G. & Steinmetz H. (1994). In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 12, 9-18.
- Kraepelin E. (1920). Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 62, 1-29.
- Kwon J.S., McCarley R.W., Hirayasu Y., Anderson J.E., Fischer I.A., Kikinis R., Jolesz F.A. & Shenton M.E. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 56, 142-148.
- Langdon R., Coltheart M., Ward P.B. & Catts S.V. (2002). Disturbed communication in schizophrenia: the role of poor pragmatics and poor mind-reading. *Psychological Medicine* 32, 1273-1284.
- Lee K., Yoshida T., Kubicki M., Bouix S., Westin C.F., Kindlmann G., Niznikiewicz M., Cohen A., McCarley R.W. & Shenton M.E. (2009). Increased diffusivity in superior temporal gyrus in patients with schizophrenia: A Diffusion Tensor Imaging study. *Schizophrenia Research* 108, 33-40.
- Lennox B.R., Park S.B., Medley I., Morris P.G. & Jones P.B. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research* 100, 13-20.
- Leonard C.M., Puranik C., Kuldau J.M. & Lombardino L.J. (1998). Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cerebral Cortex* 8, 397-406.
- Leucht S., Kane J.M., Kissling W., Hamann J., Etschel E. & Engel R. (2005). Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *British Journal of Psychiatry* 187, 366-371.
- Leung A. & Chue P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 401, 3-38.

- Lewis D.A. & Levitt P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 25, 409-432.
- Li X., Branch C.A., Bertisch H.C., Brown K., Szulc K.U., Ardekani B.A. & DeLisi L.E. (2007). An fMRI study of language processing in people at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 91, 62-72.
- Liddle P.F., Ngan E.T., Caissie S.L., Anderson C.M., Bates A.T., Quedsted D.J., White R. & Weg R. (2002). Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 181, 326-330.
- Lindell A.K. (2006). In your right mind: right hemisphere contributions to language processing and production. *Neuropsychological Review* 16, 131-148.
- Lyons J. (1977). *Semantics*. Cambridge University Press, London.
- Marien P., Engelborghs S., Fabbro F. & De Deyn P.P. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain and Language* 79, 580-600.
- Marini A. (2008). *Manuale di neurolinguistica. Fondamenti teorici, tecniche di indagine, applicazioni*. Carocci Editore, Roma.
- Mathew V.M., Gruzelier J.H. & Liddle P.F. (1993). Lateral asymmetries in auditory acuity distinguish hallucinating from nonhallucinating schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 46, 127-138.
- Matsumoto H., Simmons A., Williams S., Hadjulis M., Pipe R., Murray R. & Frangou S. (2001). Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158, 1299-1304.
- McGlashan T.H. & Hoffman R.E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of General Psychiatry* 57, 637-648.
- McKenna P.J. (1994). *Schizophrenia and Related Syndromes*. Oxford University Press, Oxford.
- McKenna P. & Oh T. (2005). *Schizophrenic Speech. Making sense of bathroofs and ponds that fall in doorways*. Cambridge University Press.
- Mitchell R.L. & Crow T.J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: The forgotten hemisphere? *Brain* 128, 963-978.

- Menon R.R., Barta P.E., Aylward E.H., Richards S.S., Vaughn D.D., Tien A.Y., Harris G.J., Pearlson G.D. (1995). Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research* 16, 127-35.
- Molina V., Sanz J., Sarramea F., Luque R., Benito C. & Palomo T. (2006). Dorsolateral prefrontal and superior temporal volume deficits in first-episode psychoses that evolve into schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256, 106-111.
- Morice R. & Ingram J.C.L. (1982). Language analysis in schizophrenia: diagnostic implications. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 16, 11-21.
- Morice R. & McNicol D. (1985). The comprehension and production of complex syntax in schizophrenia. *Cortex* 21, 567-580.
- Morice R. & McNicol D. (1986). Language changes in schizophrenia: a limited replication. *Schizophrenia Bulletin* 12, 239-251.
- O'Leary D.S., Kesler M., Mosnik D.M., Tronel A.P., Hurtig R. & Hichwa R. (1995). Regional cerebral blood flow within Heschl's gyrus and the planum temporale in schizophrenic patients and controls during language tasks: an MRI and PET study. *Schizophrenia Research* 2, 1994-1995.
- Oldfield R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Papagno C., Cappa S.F., Garavaglia G., Forelli A., Laiacina M., Capitani E. & Vallar G. (1995). La comprensione non letterale del linguaggio: taratura di un test di comprensione di metafore e di espressioni idiomatiche. *Archivio di Neurologia Psicologia Psichiatria* 56, 402-420.
- Paradis M. (1987). *The Bilingual Aphasia Test*. LEA, Hillsdale.
- Pearlson G., Barta P., Pulver A., Powers R., Casanova M., Frangou S. & Petty R. (1996). Reversed planum temporale asymmetry in schizophrenia-A replication study. *Biological Psychiatry* 30, 637-638.
- Pearlson G.D. (1997). Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 21, 1203-1229.
- Pearlson G.D., Barta P.E., Powers R.E., Menon R.R., Richards S.S., Aylward E.H., Fiederman E.B., Chase G.A., Petty R.G. & Tien A.Y. (1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 41, 1-14.

- Pearlson G.D. & Marsh L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia: A selective review. *Biological Psychiatry* 46, 627-649.
- Petty R.G., Barta P.E., Pearlson G.D., McGilchrist I.K., Lewis R.W., Tien A.Y., Pulver A., Vaughn D.D., Casanova M.F. & Powers R.E. (1995). Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 152, 715-721.
- Plaze M., Bartrés-Faz D., Martinot J.L., Januel D., Bellivier F., De Beaurepaire R., Charnaud S., Andoh J., Lefaucheur J.P., Artiges E., Pallier C. & Paillère-Martinot M.L. (2006). Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 87, 109-115.
- Poeppel D. & Hickok G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition* 92, 1-12.
- Rajarethinam R.P., DeQuardo J.R., Nalepa R. & Tandon R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research* 41, 303-312.
- Rieber R.W. & Vetter H. (1994). The problem of language and thought in schizophrenia: A review. *Journal of Psycholinguistic Research* 23, 149-195.
- Rilling J.K. & Seligman R.A. (2002). A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe. *Journal of Human Evolution* 5, 505-533.
- Rizzolatti G. & Arbib M.A. (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences*, 21, 188-194.
- Rochester S. & Martin J.R. (1979). *Crazy talk: a study of the discourse of schizophrenic speakers*. Plenum, New York.
- Sanders A.R., Duan J., Levinson D.F., Shi J., He D., Hou C., Burrell G.J., Rice J.P., Nertney D.A., Olincy A., Rozic P., Vinogradov S., Buccola N.G., Mowry B.J., Freedman R., Amin F., Black D.W., Silverman J.M., Bylerley W.F., Crowe R.R., Cloninger C.R., Martinez M. & Gejman P.V. (2008). No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *American Journal of Psychiatry* 165, 497-506.
- Shapleske J., Rossell S.L., Woodruff P.W. & David A.S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research. Brain Research Review* 29, 26-49.

Shenton M.E., Kikinis R., Jolesz F.A., Pollak S.D., LeMay M., Wible C.G., Hokama H., Martin J., Metcalf D. & Coleman M. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine* 327, 604-612.

Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M. & McCarley R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49, 1-52.

Sherwood C.C., Broadfield D.C., Holloway R.L., Gannon P.J. & Hof P.R. (2003). Variability of Broca's area homologue in African great apes: Implications for language evolution. *Anatomical Record* 271, 276-285.

Shirakawa O., Kitamura N., Lin X.H., Hashimoto T. & Maeda K. (2001). Abnormal neurochemical asymmetry in the temporal lobe of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 25, 867-877.

Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M.W., Beckmann C.F., Behrens T.E.J., Johansen-Berg H., Bannister P.R., De Luca M., Drobnjak I., Flitney D.E., Niazy R., Saunders J., Vickers J., Zhang Y., De Stefano N., Brady J.M. & Matthews P.M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23, 208-219.

Sommer I.E., Aleman A., Somers M., Boks M.P., Kahn R.S. (2008). Sex differences in handedness, asymmetry of the planum temporale and functional language lateralization. *Brain Research* 120, 76-88.

Sperry R.W. (1968). Hemispheric disconnection and unity in conscious awareness. *American Psychologist* 23, 723-733.

Spoerri T. (1966). Speaking voice of the schizophrenic patient. *Archives of General Psychiatry* 14, 581-585.

Stein J. (1993). Vocal alterations in schizophrenic speech. *Journal of Nervous and Mental Disease* 181, 59-62.

Stephane M., Barton S. & Boutros N.N. (2001). Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophrenia Research* 50, 61-78.

Stowe L.A., Haverkort M. & Zwarts F. (2005). Rethinking the neurological basis of language. *Lingua* 115, 997-1042.

Sumich A., Chitnis X.A., Fannon D.G., O'Ceallaigh S., Doku V.C., Faldrowicz A. & Sharma T. (2005). Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry* 57, 947-50.

- Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Tanino R., Hagino H., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H. & Kurachi M. (2006). Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Research* 83, 131-43.
- Tansella M. & Burti L. (2003). Integrating evaluative research and community-based mental health care in Verona, Italy. *British Journal of Psychiatry* 183, 167-169.
- Tavano A., Sponda S., Fabbro F., Perlini C., Rambaldelli G., Ferro A., Cerruti S., Tansella M. & Brambilla P. (2008). Specific linguistic and pragmatic deficits in Italian patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 102, 53-62.
- Thierry G., Giraud A.L. & Price C. (2003). Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron* 38, 499-506.
- Titone D., Holzman P.S. & Levy D.L. (2002). Idiom processing in schizophrenia: literal implausibility saves the day for idiom priming. *Journal of Abnormal Psychology* 111, 313-320.
- Vigliocco G. (2000). Language processing: The anatomy of meaning and syntax. *Current Biology* 10, 78-80.
- Walder D.J., Seidman L.J., Makris N., Tsuang M.T., Kennedy D.N., Goldstein J.M. (2007). Neuroanatomic substrates of sex differences in language dysfunction in schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research* 90, 295-301.
- Ward K.E., Friedman L., Wise A. & Schulz S.C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 22, 197-213.
- Warren J.E., Wise R.J.S. & Warren J.D. (2005). Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends in Neurosciences* 28, 636-643.
- Waters G.S. & Fouts R.S. (2002). Sympathetic mouth movements accompanying fine motor movements in chimpanzees (*Pan troglodytes*) with implications toward the evolution of language. *Neurological Report* 24, 174-180.
- Wernicke C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn and Weigert, Breslau.
- Wessinger C.M., VanMeter J., Tian B., Van Lare J., Pekar J. & Rauschecker J.P. (2001). Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Cognitive Neurosciences* 13, 1-7.
- Westbury C.F., Zatorre R.J. & Evans A.C. (1999). Quantifying variability in the planum temporale: a probability map. *Cerebral Cortex* 9, 392-405.

Wise R.J., Scott S.K., Blank S.C., Mummary C.J., Murphy K. & Warburton E.A. (2001). Separate neural subsystem within “Wernicke’s area”. *Brain* 124, 83-95.

Woolrich M.W., Jbabdi S., Patenaude B., Chappell M., Makni S., Behrens T., Beckmann C., Jenkinson M. & Smith S.M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 45, 173-186.

World Health Organization (1992). *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*. WHO, Geneva. (Edizione italiana di Tansella M. & Cardini M. (1996), Il Pensiero Scientifico Editore-Roma).

World Health Organization (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva.

Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W., David A.S., Murray R.M. & Bullmore E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 16-25.

Yamasaki S., Yamasue H., Abe O., Yamada H., Iwanami A., Hirayasu Y., Nakamura M., Furukawa S., Rogers M.A., Tanno Y., Aoki S., Kato N. & Kasai K. (2007). Reduced planum temporale volume and delusional behaviour in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience* 257, 318-324.

Yamasue H., Yamada H., Yumoto M., Kamio S., Kudo N., Uetsuki M., Abe O., Fukuda R., Aoki S., Ohtomo K., Iwanami A., Kato N. & Kasai K. (2004). Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage* 22, 720-727.

Yousry T.A., Fesl G., Buttner A., Noachtar S. & Schmid U.D. (1997). Heschl's gyrus. Anatomic description and methods of identification on MRI. *International Journal of Radiology* 3, 2-12.