Rassegne

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

Searching for psychosocial endophenotypes in schizophrenia: the innovative role of brain imaging

NICOLA DUSI¹, CINZIA PERLINI¹, MARCELLA BELLANI¹, PAOLO BRAMBILLA^{2,3}

E-mail: paolo.brambilla@uniud.it

¹Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Psichiatria e Sezione di Psicologia Clinica,
Centro Inter-Universitario di Neuroscienze Comportamentali (CIUNC), Università di Verona

²DISM, Centro Inter-Universitario di Neuroscienze Comportamentali (CIUNC), Università di Udine

³IRCCS E. Medea, Polo FVG, Udine

RIASSUNTO. La schizofrenia è un disturbo con manifestazioni cliniche eterogenee e un decorso longitudinale spesso invalidante. Un approccio di ricerca basato sull'accurata definizione delle caratteristiche cliniche, del funzionamento sociale e dei deficit cognitivi riportati dai pazienti consente una più chiara definizione della malattia. Le tecniche di risonanza magnetica (RM) possono permettere di identificare indicatori biologici forti, e soprattutto quantitativamente misurabili, di sottogruppi diversi di pazienti con schizofrenia con caratteristiche simili, rendendo più facilmente indagabile la componente ereditaria della malattia. La relazione tra variabili biologiche e clinico-psicosociali nei pazienti con schizofrenia viene qui descritta attraverso le osservazioni trasversali, prospettiche o longitudinali effettuate negli ultimi decenni. I pazienti con caratteristiche di malattia più grave e inabilitante risultano avere un aumento di volume dei ventricoli laterali e una riduzione di volume della corteccia prefrontale, temporale e occipitale oltre che di strutture sottocorticali come i nuclei della base, il talamo e il sistema limbico. Queste caratteristiche neurobiologiche risultano anche essere predittive di un esito peggiore di malattia a lunga scadenza, come confermato da studi prospettici e longitudinali sia in popolazioni con malattia cronica, sia al primo episodio di malattia. L'identificazione di sottotipi più omogenei di pazienti con schizofrenia può fornire un utile sviluppo della ricerca sull'eziopatologia della malattia e favorire strategie di intervento clinico e riabilitativo più efficaci.

PAROLE CHIAVE: schizofrenia, brain imaging, funzionamento psicosociale, decorso longitudinale.

SUMMARY. Schizophrenia is a disease with heterogeneous features and often a disabling longitudinal outcome. In order to achieve a better understanding of the disease, a detailed characterization and definition of symptomatology, social functioning and cognitive performance of patients is required. Imaging techniques may allow to identify measurable markers of different subgroups of patients, who share common clinical course and, probably, a similar hereditary pathway. The review offers a description of cross-sectional, predictive and longitudinal studies on the relationship between biological, clinical and psychosocial features of patients with schizophrenia. Patients with a more severe and disabling course of illness present larger ventricles, smaller prefrontal, temporal and occipital cortices and smaller subcortical regions such as basal ganglia, the thalamus and limbic areas. These alterations are predictive of a worse prognosis, as observed in predictive and longitudinal studies, both on chronic and first episode patients. The detection of more homogenous groups of patients with schizophrenia will help neurobiological research progress in this field. Furthermore, patients with similar clinical and biological features could undergo more tailored therapeutic and rehabilitative strategies.

KEY WORDS: schizophrenia, brain imaging, psychosocial functioning, longitudinal outcome.

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo diagnosticato con una frequenza dello 0,5%-1% nella popolazione durante il

corso della vita e rappresenta ancora una sfida per la psichiatria moderna sia per quanto riguarda l'inquadramento eziopatologico della malattia, sia per quanto riguarda le strategie di cura (1). La schizofrenia è sta-

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

ta infatti a lungo considerata un disturbo caratterizzato da un progressivo decadimento cognitivo e sociale (2,3). I pazienti con schizofrenia si confrontano con numerose limitazioni nelle attività della vita quotidiana, nell'autonomia, nella cura della persona, nel funzionamento lavorativo e sociale in genere. Queste difficoltà non sempre rispecchiano il livello di psicopatologia o la severità dei sintomi dei pazienti (4). Infatti, la disabilità sociale è spesso già presente nei pazienti all'esordio o prima che la malattia si palesi, non è sempre influenzata da un trattamento farmacologico efficace (5) ed è stata riportata come un elemento predittivo di malattia nella popolazione ad alto rischio di sviluppare la schizofrenia (6). Inoltre, alcuni elementi di disabilità sociale potrebbero essere delle caratteristiche ereditabili, rintracciabili nei parenti dei pazienti con schizofrenia (7). Secondo alcuni studi, le difficoltà nel funzionamento lavorativo (8) e quotidiano in generale (9) sono infatti presenti anche nei familiari di primo grado dei pazienti, con un'incidenza maggiore rispetto ai controlli sani. Anche i deficit cognitivi sono tratti di cui è stata dimostrata la componente ereditaria (10) e sono stati spesso proposti come gli elementi determinanti il malfunzionamento in ambito sociale dei pazienti con schizofrenia (11). La ricerca in ambito biologico sulla schizofrenia si sta concentrando su aspetti correlati alla malattia, come i deficit cognitivi e la disabilità sociale, più semplici da definire dello stato di malattia conclamata, di cui si possa individuare l'ereditabilità e dimostrare in modo più diretto la componente genetica. Essi vengono definiti fenotipi intermedi o endofenotipi (12). Con il termine endofenotipo intendiamo variabili quantitativamente misurabili che fungano da connessione (intermedie) tra la variabilità genetica legata alla schizofrenia e le manifestazioni cliniche del disturbo (13). Essi costituiscono pertanto dei tratti ereditabili associati alla malattia, presenti a un livello intermedio anche nei parenti degli affetti (14).

In questo contesto le metodiche di brain imaging, in particolare la risonanza magnetica (RM), sono fondamentali per l'identificazione dei substrati neurali correlati alle manifestazioni della malattia. Negli ultimi decenni le tecniche di imaging cerebrale, oltre ad aver contribuito a una maggiore comprensione delle basi neurobiologiche e morfofunzionali della schizofrenia, si stanno rivelando un valido strumento per la sempre migliore caratterizzazione di sottogruppi di pazienti con caratteristiche cliniche, esiti psicosociali e alterazioni neuropatologiche simili (15,16). La definizione dei possibili marker biologici che contraddistinguono pazienti con decorso di malattia omogenei è in linea con la convinzione condivisa da clinici e ricercatori che la schizofrenia non possa essere descritta solamente in

termini psicopatologici, ma debba accompagnarsi, in particolare per le valutazioni sulla prognosi a lungo termine, a valutazioni sul funzionamento sociale e neuro-cognitivo dei pazienti (17,18). I seguenti paragrafi descriveranno i più recenti filoni di ricerca nel campo del brain imaging e valuteranno il loro contributo a una miglior definizione degli indici di funzionamento psicosociale nella schizofrenia.

IL BRAIN IMAGING E LA CORRELAZIONE CON IL FUNZIONAMENTO CLINICO E PSICOSOCIALE

Dagli anni '70 a oggi, le tecniche di imaging cerebrale sono state applicate in ambito psichiatrico per lo studio in vivo del funzionamento del cervello dei pazienti. Nel 1976, Johnstone et al. (19), nel primo studio di imaging cerebrale (condotto in questo caso mediante la tomografia assiale computerizzata, TC), documentarono l'allargamento dei ventricoli laterali nei pazienti affetti da schizofrenia, in continuità con le osservazioni pionieristiche effettuate negli anni '50 mediante la pneumoencefalografia (20). Poco dopo, nel 1982, Buchsbaum et al. (21) condussero il primo studio funzionale con la tomografia a emissione di positroni (PET), riportando una ridotta perfusione cerebrale nei pazienti con schizofrenia rispetto ai controlli sani. La RM è stata introdotta nella prima metà degli anni '80 (22). Essa ha una risoluzione spaziale maggiore della TC, e permette, in assenza di radiazioni ionizzanti, di valutare la morfologia (RM strutturale), la vascolarizzazione (RM con perfusione di metodo di contrasto o mediante Arterial Spin Labeling), la connettività tra diverse regioni (diffusion tensor imaging, DTI, e diffusion weighted imaging, DWI, che sfruttano la capacità di movimento delle molecole d'acqua all'interno delle fibre nervose per ricostruire i network neuronali e la loro integrità) e l'attivazione regionale associata a specifici compiti (RM funzionale).

I molteplici studi condotti fino a oggi hanno permesso di accumulare numerosi dati di evidenza a sostegno della presenza di alterazioni anatomiche cerebrali nella schizofrenia. I dati maggiormente replicati riguardano l'aumento di volume dei ventricoli laterali con un parallelo deficit volumetrico cerebrale (23-26), in particolare nella corteccia prefrontale dorsolaterale (27), nel cingolato anteriore, nel giro temporale superiore (28-32), nell'ippocampo e nell'amigdala (33). Sono sempre maggiori le evidenze di un'alterazione diffusa della connettività tra le varie aree cerebrali, con particolare impatto sulle cortecce frontali e temporali e strutture sottocorticali quali il talamo e l'insula (34). Secondo questa ipotesi, definita *disconnectivity syn-*

drome, la sostanza bianca, le fibre mieliniche e la struttura cellulare degli assoni nervosi giocherebbero un ruolo di primo ordine nella patofisiologia della schizofrenia (35,36).

La maggior parte di questi studi ha utilizzato un disegno di tipo trasversale su gruppi di pazienti stabilizzati o cronici, offrendo quindi una valutazione puntiforme, nel tempo delle condizioni cerebrali dei pazienti, senza consentire di studiare l'evoluzione delle alterazioni cerebrali nel corso della malattia e la loro eventuale correlazione con il decorso della schizofrenia nelle diverse fasi del disturbo (37). Diversamente, studi con disegno prospettico o longitudinale permettono di valutare la progressione delle alterazioni anatomico-funzionali cerebrali tenendo in considerazione anche il ruolo del decorso sia clinico sia psicosociale della malattia (38). A questo scopo, è frequente la suddivisione dei pazienti in soggetti con decorso di malattia favorevole e sfavorevole, anche se questa definizione non è univoca e gli strumenti di valutazione utilizzati (relativamente alla psicopatologia, agli aspetti cognitivi e psicosociali) sono differenti nei diversi studi (39-41). Nella letteratura anglosassone spesso si fa riferimento al decorso clinico della malattia o alla prognosi, con il termine *outcome* (esito). In questa rassegna, il termine *outcome* e il termine *esito* verranno usati come sinonimi e faranno riferimento al decorso clinico o psicosociale della malattia. Una distinzione in base al decorso clinico è stata proposta da Keeffe et al. (42), che hanno descritto come *kraepeliniani* i pazienti con una storia clinica caratterizzata nei cinque anni precedenti da una condizione di continua ospedalizzazione o di dipendenza dalle altre persone per quanto riguarda il cibo, l'abitazione, il vestiario, e *non-kraepeliniani* coloro che presentano periodi di remissione parziale o totale alternati a brevi ricoveri. Un buon esito di malattia, definito sia da elementi psicopatologici sia da variabili psicosociali, è stato descritto come una fase senza allucinazioni, deliri o disturbi del pensiero, nessuna evidenza di sintomi negativi, e un funzionamento sociale vicino al livello premorboso. Al contrario, un esito sfavorevole della malattia è stato definito dalla presenza di allucinazioni persistenti o deliri che influenzano il comportamento, insieme a sintomi negativi severi, quali isolamento sociale e scarsa cura di sé (43). Ancora, un buon esito di malattia è stato definito come un periodo di ospedalizzazione inferiore al 10% della durata di malattia (in pazienti con almeno 15 anni di malattia) e dall'assenza di ospedalizzazioni nell'ultimo anno, mentre un esito sfavorevole è stato descritto da ospedalizzazioni per più del 50% della durata di malattia o ospedalizzazioni continuative negli ultimi 3 anni (44). Frequentemente, è stato anche utilizzato il punteggio alla Global Assessment of Functioning scale (GAF) (45) o

alla Strauss-Carpenter scale (SCS) (46,47). Quando invece l'esito è stato valutato in termini prettamente psicopatologici, sono spesso state adottate scale cliniche per la descrizione dei sintomi quali la Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (48) e la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (49).

I prossimi paragrafi descriveranno gli studi di imaging che fino a oggi hanno indagato la relazione tra variabili biologiche e psicosociali attraverso osservazioni trasversali, prospettiche o longitudinali. Gli studi di imaging applicati in un ambito che coinvolge l'approccio psicosociale nella definizione del decorso di malattia della schizofrenia possono aiutare nella comprensione del processo eziopatologico e fisiopatologico che sostiene il disturbo, chiarendo quali siano le alterazioni cerebrali presenti all'inizio della malattia o nelle fasi che precedono lo sviluppo manifesto del disturbo (*prodromi*) e, inoltre, quali processi intervengano nel corso della malattia determinando un'evoluzione talvolta molto severa dei sintomi dei pazienti. Sembra infatti che l'eziopatogenesi della schizofrenia sia caratterizzata da alterazioni neuronali già presenti all'esordio che si susseguono lungo tutto il decorso della malattia (50). Inoltre, le tecniche di RM possono permettere di identificare indicatori biologici forti e quantitativamente misurabili del disturbo, al fine di identificare sottogruppi di pazienti con caratteristiche simili, offrire inquadramenti diagnostici più approfonditi e proporre, in un futuro, approcci terapeutici sia farmacologici, sia riabilitativi, sia assistenziali mirati (51).

Brain imaging e indicatori di funzionamento psicosociale in studi trasversali

In questo tipo di studi la popolazione di pazienti oggetto della ricerca viene sottoposta a un esame neuroradiologico (TC prima e più recentemente RM) e riceve una valutazione dello stato clinico e del funzionamento psicosociale. Il principale indice preso in considerazione in questi primi studi è rappresentato dal rapporto tra il volume dei ventricoli e il volume della materia cerebrale (*ventricles/brain ratio*, VBR). Nella maggior parte degli studi, un alto VBR, quindi un allargamento dei ventricoli e una contrazione volumetrica della sostanza cerebrale, è stato associato a un peggior esito di malattia, espresso in termini di durata dei periodi di ospedalizzazione (52-55), di un basso punteggio alle scale GAF o Strauss-Carpenter (56) o da una combinazione di dati clinici e sul funzionamento psicosociale (57). Da un punto di vista psicopatologico, un alto VBR è stato associato a un minor miglioramento clinico espresso dal punteggio alla BPRS (58,59) e a una preponderanza di sintomi negativi (52,57,60-62) e positivi (63).

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

I risultati della maggioranza degli studi condotti fino a oggi con RM strutturale confermano la presenza di un'associazione tra allargamento dei ventricoli e spazi liquorali (a discapito di strutture corticali) e outcome sfavorevole, misurato dal punteggio GAF, da un aumento dei sintomi negativi (64,65) o dallo stato di disoccupazione (66,67). La riduzione volumetrica di strutture anche sottocorticali, quali l'ippocampo, regione ampiamente coinvolta nella fisiopatologia di numerose patologie psichiatriche e nei meccanismi di risposta al trattamento psicofarmacologico (68), è stata associata con un più basso punteggio in test che misurano la qualità della vita e il livello di salute (69). In generale, i pazienti con esito peggiore, o *kraepeliniani*, risultano avere un aumento di volume dei ventricoli laterali e una riduzione di volume della corteccia prefrontale, temporale e occipitale oltre che di strutture sottocorticali come il putamen e il talamo (29,44,70-74). Le alterazioni cortico-sottocorticali riguardano sia la sostanza grigia sia la sostanza bianca, facendo pertanto ipotizzare che anche la comunicazione tra queste aree sia alterata. In particolare, sarebbero coinvolte le connessioni tra i lobi frontali, temporali e le aree implicate nell'integrazione delle informazioni provenienti dalla corteccia, quali il giro cingolato, e strutture sottocorticali, come il talamo e i nuclei della base (74-77).

I risultati degli studi di tipo trasversale sembrano pertanto identificare un gruppo di pazienti con alterazioni anatomico-funzionali cerebrali più marcate: diffusa riduzione volumetrica delle strutture corticali, allargamento dei ventricoli e degli spazi liquorali, associati a una maggiore severità dei sintomi e a un peggior funzionamento sociale.

Brain imaging e indicatori di funzionamento psicosociale in studi prospettici

Le ricerche condotte mediante questo tipo di disegno prevedono una sola valutazione neuroradiologica al baseline, che viene confrontata con dati relativi all'andamento clinico o psicosociale dei pazienti a un follow-up di durata variabile, senza che la sessione di studio neuroradiologico venga ripetuta una seconda volta. Esse consentono pertanto di stimare la "predittività" dei dati di imaging rispetto alle variabili di esito. Secondo le osservazioni più replicate in letteratura, un volume aumentato dei ventricoli e degli spazi liquorali e un'atrofia corticale diffusa (47,49,78-81), frontale (82,83) o cerebellare (84) sarebbero predittivi di un esito psicosociale e clinico sfavorevole. È stato ipotizzato che la correlazione tra alterazioni della corteccia frontale e del cervelletto e basso funzionamento psicosociale sia mediata da un'alterazione nelle funzioni co-

gnitive quali memoria, linguaggio e apprendimento, spesso deficitarie in questi pazienti (85-87). Nello studio di Prasad et al. (46) su pazienti al primo episodio psicotico, infatti, il volume della corteccia prefrontale risultava essere predittivo di buon funzionamento sociale a uno, ma non a due anni. Secondo gli autori, durante un lasso di tempo più lungo, i fattori psicosociali, quali il supporto nell'adesione alla terapia farmacologica e interventi di tipo riabilitativo, diventano preponderanti nel determinare l'esito favorevole o meno della malattia, rispetto al deficit cognitivo (sostenuto da alterazioni nella corteccia prefrontale), che invece inciderebbe maggiormente sull'esito a breve termine (46).

Nonostante questi studi prospettici siano caratterizzati da una discreta variabilità relativa sia alla durata dei periodi di follow-up, sia alle misure di esito impiegate, sia alle tecniche di imaging adottate, essi nel complesso hanno confermato la presenza di alterazioni neuroanatomiche definite, candidate a fungere da predittori del decorso di malattia nei pazienti con schizofrenia.

Brain imaging e indicatori di funzionamento psicosociale in studi longitudinali

In questo tipo di studi, le correlazioni tra variabili psicosociali e neuroradiologiche vengono effettuate in due fasi (*baseline* e *follow-up*) distanziate nel tempo. Essi consentono pertanto sia di valutare il potere predittivo delle osservazioni effettuate al baseline, sia di seguire l'evoluzione delle alterazioni neurobiologiche e del funzionamento psicosociale durante il decorso della malattia.

L'osservazione longitudinale di pazienti cronici con schizofrenia ha evidenziato un gruppo di pazienti con esito meno favorevole, detti *kraepeliniani* secondo Keefe et al. (42), che presentano una progressiva riduzione dei volumi cerebrali, in particolare della sostanza grigia e bianca frontale, e di strutture sottocorticali quali i nuclei della base e il sistema limbico, accompagnata da un allargamento dei ventricoli e degli spazi liquorali (88-94). Inoltre, il basso funzionamento psicosociale è correlato, in questi pazienti, a una minore performance cognitiva (95).

Tali osservazioni, effettuate su una popolazione cronica, permettono di individuare un gruppo di pazienti con caratteristiche neurobiologiche più marcate, un funzionamento più basso e che tende ad avere un decorso di malattia peggiore. Tuttavia, in una popolazione cronica è difficile chiarire quali elementi determinino l'evoluzione sfavorevole della malattia e la presenza di alterazioni cerebrali più evidenti. Il trattamento

farmacologico ricevuto, gli episodi di malattia, le continue ospedalizzazioni e la bassa qualità di vita di questi pazienti sono fattori che possono infatti incidere sull'aggravamento delle alterazioni cerebrali (96,97). Dall'inizio degli anni '90 a oggi sono stati condotti una serie di studi longitudinali di correlazione tra esito clinico e psicosociale e anomalie del sistema nervoso centrale, in pazienti al primo episodio di malattia. Il vantaggio degli studi longitudinali sui primi episodi di malattia è che i fattori di confondimento sopra citati (trattamento farmacologico, episodi di malattia, ecc.) e implicati nello stesso processo di cura dei pazienti possono essere ridotti (98). Sebbene in questi studi le misure di esito e l'intervallo tra baseline e follow-up varino e i risultati non raggiungano sempre la significatività (49,99-102), i dati maggiormente replicati in letteratura propendono per la presenza, nei pazienti più gravi, di alterazioni cerebrali già presenti all'esordio di malattia, che progredirebbero nel corso degli anni. In particolare, l'allargamento dei ventricoli cerebrali è l'elemento che, al baseline, sembra avere il più alto valore predittivo di esito sfavorevole (espresso come punteggio alla scala GAF e alla scala Strauss-Carpenter, somministrati al follow-up) (49,103). L'allargamento dei ventricoli laterali, inoltre, è associato, al baseline, a una sintomatologia più florida e a un manifestarsi più severo della malattia (49). Quando vengono presi in considerazione periodi di follow-up compresi tra 1 e 5 anni, l'allargamento dei ventricoli cerebrali e la riduzione della sostanza grigia cerebrale sono associati a una minor autonomia nella gestione della vita quotidiana (scala Camberwell Assessment of Need, CAN), un minor funzionamento globale (scala GAF) (104), un maggior numero di ospedalizzazioni (100) e una minor risposta al trattamento farmacologico (103,105,106). È interessante, ai fini prognostici, il riscontro, nello studio di Rais et al. (104), dell'associazione tra uso di cannabinoidi e progressione più marcata dell'allargamento ventricolare rispetto ai pazienti che non fanno uso di stupefacenti. Quando invece il funzionamento dei pazienti è stato misurato in termini di capacità cognitiva e sintomi negativi, la riduzione nel tempo del volume della corteccia prefrontale è risultato essere il fattore biologico indicatore di esito negativo (107). È stata inoltre riscontrata una progressiva riduzione di volume dell'ippocampo in un gruppo di pazienti di cui è stata valutata la remissione sintomatologica, misurata con il punteggio alla Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) a sei mesi dall'esordio (48). L'attenzione per l'ippocampo e la corteccia prefrontale, sottolineata dagli ultimi due studi citati, non è casuale: entrambe le aree sono infatti implicate nei processi mnemonici (108), nella produzione di sintomatologia negativa

(109) e nella modulazione delle emozioni (110). Inoltre, le due aree sono anatomicamente (111) e funzionalmente connesse (112).

CONCLUSIONI

Gli studi di brain imaging qui presentati (**Tabella 1**) (29,43,44,46-49,52-56,58-60,63-67,70,71,73-82,84,88-95,99-107,113) indicano, nel complesso, la presenza nella schizofrenia di un network di alterazione che comprende la corteccia prefrontale dorsolaterale, il cingolato anteriore, l'ippocampo, l'amigdala e il giro temporale superiore. Inoltre, è stata evidenziata la presenza di un gruppo di pazienti in cui la malattia si esprime in maniera più severa e le anomalie neuroanatomiche sono più marcate. Esse riguardano, per esempio, l'allargamento del sistema ventricolare e l'ipofonia sia fronto-temporale sia di strutture sottocorticali con funzione di integrazione delle informazioni provenienti dalla corteccia, come il talamo, i nuclei della base, e le strutture limbiche (26). Questo gruppo di pazienti è stato più volte, in questa rassegna, definito *kraepeliniano*, a sottolineare il quadro di deterioramento clinico (114,115) caratterizzato da una preponderanza di sintomi negativi, decorso cronico, resistenza al trattamento farmacologico (116-118) e progressivo decadimento cognitivo (119-121). Tali pazienti, inoltre, presentano una maggiore familiarità per disturbi psicotici (122) e una lunga storia di ospedalizzazioni e istituzionalizzazioni (123). In questi soggetti le anomalie sarebbero anche sostenute da alterazioni di connettività cortico-sottocorticali (circuitto cortico-talamico, cortico-striatale) (72,74-77), come riportato da recenti studi che valutano la disposizione e la struttura delle fibre nervose cerebrali (DTI) (124-132). Questi dati corrispondono alla descrizione di pazienti con un decorso di malattia cronico e una sintomatologia persistente; tuttavia, l'allargamento dei ventricoli laterali e la riduzione volumetrica di strutture corticali e limbiche sono le alterazioni anatomiche maggiormente confermate in letteratura anche nei pazienti al primo episodio, che presentano un minore funzionamento psicosociale (punteggi GAF, CAN e Strauss Carpenter Scale), una peggiore performance cognitiva e una preponderanza di sintomi negativi (133). L'allargamento dei ventricoli laterali, quando presente alla prima valutazione svolta all'esordio di malattia, sembra quindi avere un alto valore predittivo di esito peggiore (49).

Benché queste osservazioni identifichino un sottogruppo di pazienti con una forma di malattia più severa, molti aspetti rimangono ancora da approfondire. Va stabilito se questo sottogruppo di pazienti rientri al-

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

Tabella 1. Studi riguardanti la correlazione tra dati di imaging e variabili cliniche e psicosociali					
Studio	Soggetti (n)	Disegno di studio	Valutazione clinica e psicosociale	Variabili misurate	Risultati
Weinberger et al. (53)	58	trasversale	durata di malattia, n. ospedalizzazioni	CT VBR	nessuna correlazione
Weinberger et al. (58)	20	trasversale	BPRS	CT VBR	↑ VBR correlato a ↑ BPRS
Andreasen et al. (60)	52	trasversale	n. di ricoveri, durata di malattia, durata ospedalizzazioni	CT VBR	nessuna correlazione
DeLisi et al. (56)	29	trasversale	GAS, scala Strauss-Carpenter	CT VBR	↑ ventricoli correlato a ↓ GAS e scala Strauss-Carpenter
Boronow et al. (59)	30	trasversale	BPRS, durata ospedalizzazioni	CT VBR	nessuna correlazione
Kolakowska et al. (43)	77	trasversale	BPRS, funzionamento sociale (scala a 3 domini)	CT VBR	↓ VBR correlato a ↑ <i>outcome</i>
Losonczy et al. (71)	28	trasversale	pazienti <i>kraepeliniani</i> e <i>non-kraepeliniani</i>	CT VBR	↑ ventricolo laterale sx nei <i>kraepeliniani</i>
Kanba et al. (54)	37	trasversale	durata ospedalizzazioni	CT VBR	nessuna correlazione
Kemali et al. (52)	50	trasversale	DAS, durata ospedalizzazioni, n. ospedalizzazioni, SANS, WAIS	CT VBR	↑ VBR correlato a durata ospedalizzazioni e sintomi negativi
Gattaz et al. (55)	30	trasversale	durata ospedalizzazioni, n. ospedalizzazioni	CT larghezza scissure interemisferica, silviana, corticali e di III ventricolo	nessuna correlazione
Katsanis et al. (79)	88	predittivo, 9 e 18 mesi	GAS, SOFAS, SCL-90-R	CT VBR	↑ ventricoli predittivo di ↓ GAS e SOFAS a 9 e 18 mesi
Cullberg et al. (63)	33	trasversale	durata ospedalizzazioni, tasso di ricoveri	CT atrofia corticale, ventricoli	nessuna correlazione
Vita et al. (47)	18	prospettico 2 anni	Score on Intimacy of Interpersonal Contacts Scale, scala Strauss-Carpenter	CT Ventricoli e atrofia corticale	↑ ventricoli e atrofia corticale correlato a esito negativo
DeLisi et al. (49)	24	longitudinale 2 anni	BPRS, durata ospedalizzazioni, GAS, n. ospedalizzazioni, scala Strauss Carpenter	MR lobo temporale, ventricoli	<i>baseline</i> : ↑ ventricoli predittivo di esito sfavorevole <i>F-up</i> : ↑ ventricoli correlato a ↓ n. di ospedalizzazioni a 2 anni
Degreef et al. (64)	25	trasversale	GAS, CGI	MR ventricoli laterali, III, IV	↑ ventricoli correlato a ↓ GAS
Harvey et al. (66)	47	trasversale	DAS, disoccupazione (<i>cluster analysis</i> con DAS, sintomi negativi, lunghezza di trattamento)	MR amigdala, ippocampo, nuclei della base, corteccia temporale e anteriore, ventricoli laterali	↑ spazi liquorali correlato a disoccupazione

(Segue)

Dusi N et al.

(Segue) **Tabella 1.**

Studio	Soggetti (n)	Disegno di studio	Valutazione clinica e psicosociale	Variabili misurate	Risultati
Jaskiw et al. (101)	10	predittivo 7 anni	QLS, WAIS	CT VBR	nessuna correlazione
Turetsky et al. (67)	71	trasversale	BPRS, SANS, SAPS, Strauss-Carpenter scale	MR lobi frontale e temporale, spazi liquorali, ventricoli	nessuna correlazione
van Os et al. (78)	140	predittivo 4 anni	DAS, GAF, HRSD, life chart MultiCenter Study on the course and Outcome of Schizophrenia, Iager Negative Symptoms Rating Scale, PSE	TC CSF, ventricoli III e laterali	↑ spazi liquorali silviani e III ventricolo predittivo di disoccupazione e sintomi negativi
DeLisi et al. (99)	20	longitudinale 4 anni	BPRS, GAS, n. ospedalizzazioni, SAPS, SANS	MR ICV, lobi temporali, giro temporale superiore, ippocampo, caudato, corpo calloso e ventricoli laterali	nessuna correlazione
Becker et al. (65)	20	trasversale	BPRS, GAS, livello educativo, SANS	MR amigdala, ippocampo, lobi temporali, ventricoli III e laterali	↑ volume lobi temporali amigdala e ippocampo correlato a ↑ livello educativo; ↑ III ventricolo correlato a ↑ GAS; ↑ lobo temporale correlato a ↓ SANS
Goldman et al. (80)	59	predittivo 1 anno	BPRS, scala Strauss Carpenter	CT VBR	nessuna correlazione
Lieberman et al. (103)	62	longitudinale 1,5 anni	CGI, GAF, SANS, scala Strauss Carpenter	MR corteccia frontale parietale e temporale ventricoli laterali e III	↑ ventricoli predittivo di esito sfavorevole e correlato a ↓ risposta al trattamento
Davis et al. (88)	55	longitudinale 5 anni	<i>kraepeliniani</i> vs non <i>kraepeliniani</i> , SANS	CT ventricoli	<i>baseline</i> : nessuna correlazione <i>F-up</i> : ↑ ventricolo sinistro nei <i>kraepeliniani</i>
DeLisi et al. (102)	50	longitudinale 5 anni	BPRS, Cannon and Spoor pre-morbid social adjustment scale, GAF	MR volume cerebrale, ventricoli laterali	↑ ventricoli correlato a miglioramento clinico
Gur et al. (95)	40	longitudinale 2,5 anni	SANS, SAPS, batteria test neurocognitivi	MR CSF, lobi frontali e temporali, volume cerebrale	↓ volume cerebrale e ↑ CSF predittivi di deterioramento cognitivo
Wassink et al. (84)	63	predittivo 7 anni	<i>outcome</i> psicosociale (qualità relazioni interpersonali, attività sessuale, attività ricreative, lavoro), SANS, SAPS	MR cervelletto, encefalo, lobi temporali, ventricoli	↓ cervelletto predittivo di <i>outcome</i> sfavorevole
Lieberman et al. (105)	51	longitudinale 1 anno	CGI, SANS, risposta al trattamento	MR Ventricoli, corteccia, ippocampo, nucleo caudato	↑ ventricoli correlato a <i>outcome</i> sfavorevole

(Segue)

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

(Segue) **Tabella 1.**

Studio	Soggetti (n)	Disegno di studio	Valutazione clinica e psicosociale	Variabili misurate	Risultati
Mathalon et al. (92)	24	longitudinale 4 anni	tasso di ricoveri, BPRS, durata ospedalizzazioni	MR CSF, lobi frontali prefrontali, temporali, ventricoli	↓ GM frontale e prefrontale e ↑ CSF correlati a ↑ BPRS ↑ durata di ospedalizzazioni
Staal et al. (44)	45	trasversale	DAS, durata ospedalizzazioni, GAS, PANSS	MR cervelletto, encefalo, ICV, lobo frontale, talamo, ventricoli laterali e III	↑ ventricoli laterali e ↓ GM prefrontale correlati a esito sfavorevole
Cahn et al. (106)	34	longitudinale 1 anno	CAN	MR volume cerebrale, cerebellare, ventricoli	↓ GM cerebrale correlato a esito negativo
Buchsbaum et al. (70)	37	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR caudato e putamen	↑ putamen nei non <i>kraepeliniani</i>
Mitelman et al. (29)	37	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR aree di Brodmann	↓ GM temporale e occipitale nei <i>kraepeliniani</i>
Van Haren et al. (81)	109	predittivo 2 anni	CAN, GSDS, PANSS	MR volume cerebrale, cerebellare, ventricoli	nessuna correlazione
Ho et al. (107)	73	longitudinale 3 anni	SANS, SAPS, Shipley Institute of Living Scale, WAIS	MR volume cerebrale, cerebellare, ventricoli, lobi frontali, temporali, parietali, CSF	↑ ventricoli laterali e CSF nei lobi frontali e ↓ WM e GM nei lobi frontali correlati a esito negativo
DeLisi et al. (100)	26	longitudinale 10 anni	tasso di ricovero, BPRS, GAF, SANS, SAPS, scala Strauss Carpenter	MR ventricoli	<i>F-up</i> 5 anni: ↑ ventricoli correlato a durata ospedalizzazioni complessiva <i>F-up</i> 10 anni: ↑ ventricoli correlato a miglior esito
Mitelman et al. (73)	37	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR aree di Brodmann	↓ sostanza grigia cingolato posteriore nei <i>kraepeliniani</i>
Mitelman et al. (75-77)	106	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR aree di Brodmann	alterazioni nelle comunicazioni temporali e prefrontali e talamo prefrontali nei <i>kraepeliniani</i>
Prasad et al. (46)	27	longitudinale 1 e 2 anni	scala Strauss Carpenter	MR DLPFC	↑ DLPFC predittivo di esito negativo a 1 anno ma non a 2
Wood et al. (82)	46	prospettivo 1,5 anni	CGI, GAF, tasso di ricoveri, SOFAS	MRS giro frontale intermedio, lobo temporale medio	↑ NAA/CR frontale correlato con GAF, n. di ricoveri e SOFAS
Brickman et al. (74)	106	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR capsula interna	↓ volume della capsula interna nei <i>kraepeliniani</i>
Mitelman et al. (113)	104	trasversale	<i>kraepeliniani vs non kraepeliniani</i>	MR aree di Brodmann	↓ sostanza grigia temporale, occipitale; ↓ sostanza bianca temporale, parietale, occipitale e cingolato posteriore nei <i>kraepeliniani</i>
Van Haren et al. (90)	96	longitudinale 5 anni	tasso di ricoveri, PANSS	MR VBM	↓ GM frontale superiore correlato a ↑ tasso di ricoveri

(Segue)

Dusi N et al.

(Segue) Tabella 1.

Studio	Soggetti (n)	Disegno di studio	Valutazione clinica e psicosociale	Variabili misurate	Risultati
Rais et al. (104)	51	longitudinale 5 anni	CAN, GAF, durata ospedalizzazioni, PANSS	MR ICV, ventricoli laterali e III	↑ ventricoli laterali e III correlato a ↑ CAN (maggiore bisogno di assistenza quotidiana) e ↓ GAF
Van Haren et al. (91)	96	longitudinale 5 anni	CAN, GAF	MR volume cerebrale, cerebellare, ventricoli	↑ ventricoli laterali e ↓ volume cerebrale correlati a esito negativo
Mitelman et al. (89)	49	longitudinale 4 anni	<i>kraepeliniani</i> vs non <i>kraepeliniani</i>	MR corpo calloso	<i>baseline</i> : ↓ corpo calloso <i>F-up</i> : ↑ riduzione corpo calloso nei <i>kraepeliniani</i>
Mitelman et al. (93)	49	longitudinale 4 anni	<i>kraepeliniani</i> vs non <i>kraepeliniani</i>	MR putamen e caudato	↓ putamen nei <i>kraepeliniani</i>
Bodnar et al. (48)	57	longitudinale 6 mesi	remissione a 6 mesi (PANSS)	MR amigdala e ippocampo	↓ coda sx ippocampo in pazienti non in remissione a 6 mesi
Mitelman et al. (94)	49	longitudinale 4 anni	<i>kraepeliniani</i> vs non <i>kraepeliniani</i>	MR ventricoli laterali	<i>F-up</i> : ↑ allargamento dei ventricoli laterali nei <i>kraepeliniani</i>

BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale; CAN= Camberwell Assessment of Need; CGI= Clinical Global Impression; CSF= liquor cefalorachidiano; CT= tomografia computerizzata; DAS= Disability Assessment Scale; F-up= follow-up; DLPFC= Corteccia Prefrontale Dorsolaterale; GAF= Global Assessment of Functioning; GAS= Global Assessment Scale; GM= sostanza grigia; GSDS= Groningen Social Disabilities Schedule; ICV= volume intracranico; MR= Risonanza Magnetica strutturale; MRS= spettroscopia a Risonanza Magnetica; NAA/CR= rapporto tra la concentrazione di N-Acetil-Aspartato e Creatinina; PANSS= Positive and Negative Symptoms Scale; QLS= Quality of Life Scale; SANS= Scale for Assessment of Negative Symptoms; SAPS= Scale for Assessment of Positive Symptoms; SCL-90-R= Symptoms Checklist 90 Revised; SOFAS= Social and Occupational Functioning Assessment Scale; sx= sinistro; VBR= Ventricles-Brain Ratio; vs= versus; WAIS= Wechsler Adult Intelligence Scale.

l'interno dello spettro della schizofrenia collocandosi a una polarità estrema in relazione alla dimensione del funzionamento psicosociale, o se invece si tratti di un'entità a sé stante, con caratteristiche patogenetiche diverse (113,134,135). Lo studio di questi aspetti eziopatogenetici è di forte interesse per la psichiatria e ha la finalità di individuare fenotipi meno eterogenei all'interno della categoria diagnostica della schizofrenia, anche al fine di rendere più focalizzate le indagini di tipo genetico (136). In generale, infatti, le sindromi psichiatriche maggiori, come la schizofrenia, sono costellazioni sintomatologiche complesse con una componente genetica multifattoriale a oggi non del tutto compresa (137). La ricerca in questo campo ha già prodotto risultati per quanto riguarda i deficit cognitivi, come la memoria di lavoro, l'attenzione e le funzioni esecutive (138). L'indagine radiologica, accompagnata a quella genetica, permette di identificare gli indicatori biologici di queste alterazioni nel funzionamento dei pazienti. Da un punto di vista clinico, l'identificazione di sottogruppi di pazienti con caratteristiche cliniche, prognostiche e neuropatologiche simili potrebbe consentire l'identificazione di strategie mirate di interven-

to, terapeutico e riabilitativo, e una più razionale allocazione delle risorse assistenziali (51). In particolare, il funzionamento psicosociale e l'assetto neuropsicologico dei pazienti dovrebbe essere tenuto in considerazione nella valutazione del trattamento della malattia, in quanto il miglioramento dei sintomi psicotici, primo obiettivo di un approccio terapeutico alla malattia, deve andare di pari passo con l'attenzione verso il contesto sociale nel quale le persone malate di schizofrenia vivono (139). Questa visione dovrebbe far parte dei programmi comunitari che tengano conto dell'opinione dei pazienti stessi sull'impatto che la malattia ha sulla loro qualità della vita (140).

In conclusione, gli studi di imaging hanno chiarito la presenza di alterazioni anatomiche in questi pazienti e aprono la strada a ulteriori approfondimenti. In particolare, è attualmente auspicabile una caratterizzazione degli indicatori di funzionamento psicosociale su base neurobiologica che possano pertanto avere una ricaduta nella pratica clinica (141). Serve, inoltre, l'identificazione di test psicometrici chiari e facilmente applicabili che favoriscano la descrizione sistematica sia in ambito clinico sia in ambito di ricerca dei deficit di fun-

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

zionamento nella vita quotidiana dei pazienti con schizofrenia (142). È infine necessario che la ricerca di brain imaging nella schizofrenia pianifichi studi di follow-up su larghe popolazioni sia di persone all'esordio psicotico sia di pazienti cronici con forme di malattia più severe, associando approfondimenti di tipo psicosociale, neuropsicologico e genetico con l'obiettivo di chiarire gli aspetti di interazione gene-ambiente-neurosviluppo.

BIBLIOGRAFIA

1. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 203-12.
2. Rose D, Willis R, Brohan E, et al. Reported stigma and discrimination by people with a diagnosis of schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 193-204.
3. Van Os J. Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiol Psychiatr Soc* 2003; 12: 242-52.
4. Schaub D, Brune M, Jaspens E, Pajonk FG, Bierhoff HW, Juckel G. The illness and everyday living: close interplay of psychopathological syndromes and psychosocial functioning in chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 85-93.
5. Andreasen NC. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 81.
6. Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, et al. Disability in people clinically at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 278-84.
7. Harvey PD, McClure MM, Patterson TL, et al. Impairment in functional capacity as an endophenotype candidate in severe mental illness. *Schizophr Bull* 2011 May 11. [Epub ahead of print].
8. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 296-303.
9. McGrath JA, Avramopoulos D, Lasseter VK, et al. Familiarity of novel factorial dimensions of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 591-600.
10. Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasi L, et al. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 813-9.
11. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000; 26: 119-36.
12. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007; 33: 21-32.
13. Shields J, Gottesman II. Cross-national diagnosis of schizophrenia in twins. The heritability and specificity of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 725-30.
14. Thaker GK. Endophenotypic studies in schizophrenia: promise and challenges. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1-2.
15. Roy MA, Merette C, Maziade M. Subtyping schizophrenia according to outcome or severity: a search for homogeneous subgroups. *Schizophr Bull* 2001; 27: 115-38.
16. Bellani M, Perlini C, Brambilla P. Language disturbances in schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18: 314-7.
17. Priebe S, Warner R, Hubschmid T, Eckle I. Employment, attitudes toward work, and quality of life among people with schizophrenia in three countries. *Schizophr Bull* 1998; 24: 469-77.
18. Weinmann S, Roick C, Martin L, Willich S, Becker T. Development of a set of schizophrenia quality indicators for integrated care. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 52-62.
19. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-6.
20. Huber G. [The pneumoencephalogram at the onset of schizophrenic disease]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1955; 193: 406-26.
21. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 251-9.
22. Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1984; 12: 137-47.
23. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
24. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-20.
25. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 194-201.
26. Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 317-32.
27. Bellani M, Cerruti S, Brambilla P. Orbitofrontal cortex abnormalities in schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 23-5.
28. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52.
29. Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2154-68.
30. Bellani M, Ferro A, Brambilla P. The potential role of the parietal lobe in schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 118-9.
31. Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res* 2007; 93: 1-12.
32. Baiano M, Perlini C, Rambaldelli G, et al. Decreased entorhinal cortex volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102: 171-80.
33. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 510-8.
34. Corradi-Dell'Acqua C, Tomelleri L, Bellani M, et al. Thalamic-insular dysconnectivity in schizophrenia: evidence from structural equation modeling. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 740-52.
35. Roussos P, Katsel P, Davis KL, et al. Molecular and genetic evidence for abnormalities in the nodes of Ranvier in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 7-15.
36. Bellani M, Peruzzo D, Isola M, et al. Cerebellar and lobar blood flow in schizophrenia: a perfusion weighted imaging study. *Psychiatry Res* 2011; 193: 46-52.
37. Waddington JL. Neuroimaging and other neurobiological indices in schizophrenia: relationship to measurement of functional outcome. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 50: s52-s57.

38. Bellani M, Brambilla P. Social cognition, schizophrenia and brain imaging. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2008; 17: 117-9.
39. Bellani M, Dusi N, Brambilla P. Longitudinal imaging studies in schizophrenia: the relationship between brain morphology and outcome measures. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010; 19: 207-10.
40. Figueira ML, Brissos S. Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 91-9.
41. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 811-22.
42. Keefe RS, Mohs RC, Losonczy MF, et al. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 889-95.
43. Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 229-39.
44. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, van Haren NE, Seifert N, Kahn RS. Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1140-2.
45. Katsanis J, Iacono WG, Beiser M. Relationship of lateral ventricular size to psychophysiological measures and short-term outcome. *Psychiatry Res* 1991; 37: 115-29.
46. Prasad KM, Sahni SD, Rohm BR, Keshavan MS. Dorsolateral prefrontal cortex morphology and short-term outcome in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 140: 147-55.
47. Vita A, Dieci M, Giobbio GM, et al. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1577-9.
48. Bodnar M, Malla AK, Czechowska Y, et al. Neural markers of remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the hippocampus and amygdala. *Schizophr Res* 2010; 122: 72-80.
49. DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H, et al. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 241-54.
50. Rapoport JL, Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 251-8.
51. Brambilla P, Tansella M. Can neuroimaging studies help us in understanding the biological causes of schizophrenia? *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 313-4.
52. Kemali D, Maj M, Galderisi S, et al. Clinical, biological, and neuropsychological features associated with lateral ventricular enlargement in DSM-III schizophrenic disorder. *Psychiatry Res* 1987; 21: 137-49.
53. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 735-9.
54. Kanba S, Shima S, Masuda Y, Tsukumo T, Kitamura T, Asai M. Selective enlargement of the third ventricle found in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 1987; 21: 49-53.
55. Gattaz WF, Rost W, Kohlmeyer K, Bauer K, Hubner C, Gasser T. CT scans and neuroleptic response in schizophrenia: a multi-dimensional approach. *Psychiatry Res* 1988; 26: 293-303.
56. DeLisi LE, Schwartz CC, Targum SD, Byrnes SM, Spoor EC, Weinberger DR. Ventricular brain enlargement and outcome of acute schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1983; 9: 169-71.
57. Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 229-39.
58. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, Wyatt RJ. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 11-3.
59. Boronow J, Pickar D, Ninan PT, et al. Atrophy limited to the third ventricle in chronic schizophrenic patients. Report of a controlled series. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 266-71.
60. Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, Dennert JW, Olsen SA. Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 292-6.
61. Pearlson GD, Garbacz DJ, Moberg PJ, Ahn HS, DePaulo JR. Symptomatic, familial, perinatal, and social correlates of computerized axial tomography (CAT) changes in schizophrenics and bipolars. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 42-50.
62. Vita A, Giobbio GM, Dieci M, et al. Stability of cerebral ventricular size from the appearance of the first psychotic symptoms to the later diagnosis of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 960-2.
63. Cullberg J, Nyback H. Persistent auditory hallucinations correlate with the size of the third ventricle in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 469-72.
64. Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, et al. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 531-7.
65. Becker T, Elmer K, Schneider F, et al. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 67: 135-43.
66. Harvey I, Ron MA, du BG, Wicks D, Lewis SW, Murray RM. Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med* 1993; 23: 591-604.
67. Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1061-70.
68. Bellani M, Baiano M, Brambilla P. Brain anatomy of major depression I. Focus on hippocampus. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010; 19: 298-301.
69. Brambilla P, Perlina C, Rajagopalan P, et al. Illness severity and poor social functioning relate to hippocampal shrinkage in schizophrenia: a three-dimensional mapping study. In revision.
70. Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, et al. Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 64: 53-62.
71. Losonczy MF, Song IS, Mohs RC, et al. Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia, I: Behavioral and treatment response measures. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 976-81.
72. Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, et al. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage* 2007; 37: 449-62.
73. Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 72: 91-108.
74. Brickman AM, Buchsbaum MS, Ivanov Z, et al. Internal capsule size in good-outcome and poor-outcome schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 364-76.
75. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Brickman AM, Shihabuddin L. Cortical intercorrelations of frontal area volumes in schizophrenia. *Neuroimage* 2005; 27: 753-70.
76. Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark R, Chu KW, Buchsbaum MS. Correlations between MRI-assessed volumes of the thalamus and cortical Brodmann's areas in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 75: 265-81.

Alla ricerca di endofenotipi psicosociali nella schizofrenia: il ruolo innovativo del brain imaging

77. Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Buchsbaum MS. Cortical intercorrelations of temporal area volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 76: 207-29.
78. Van Os J, Fahy TA, Jones P, et al. Increased intracerebral cerebrospinal fluid spaces predict unemployment and negative symptoms in psychotic illness. A prospective study. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 750-8.
79. Katsanis J, Iacono WG, Beiser M. Relationship of lateral ventricular size to psychophysiological measures and short-term outcome. *Psychiatry Res* 1991; 37: 115-29.
80. Goldman M, Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, Goodson J, McGrath M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. *Schizophr Res* 1996; 21: 65-73.
81. van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, et al. Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multicenter MRI study. *Schizophr Res* 2003; 64: 41-52.
82. Wood SJ, Berger GE, Lambert M, et al. Prediction of functional outcome 18 months after a first psychotic episode: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 969-76.
83. Prasad KM, Sahni SD, Rohm BR, Keshavan MS. Dorsolateral prefrontal cortex morphology and short-term outcome in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 140: 147-55.
84. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 41-8.
85. Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 2000; 188: 518-24.
86. Keshavan MS, Haas G, Miewald J, et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. *Schizophr Bull* 2003; 29: 757-69.
87. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000; 44: 47-56.
88. Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 783-93.
89. Mitelman SA, Canfield EL, Chu KW, et al. Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. *Schizophr Res* 2009; 113: 241-5.
90. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2057-66.
91. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 106-13.
92. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 148-57.
93. Mitelman SA, Nikiforova YK, Canfield EL, et al. A longitudinal study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 114: 144-53.
94. Mitelman SA, Canfield EL, Brickman AM, Shihabuddin L, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Progressive ventricular expansion in chronic poor-outcome schizophrenia. *Cogn Behav Neurol* 2010; 23: 85-8.
95. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 145-52.
96. Madsen AL, Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R. Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet* 1998; 352: 784-5.
97. McCrone P, Knapp M, Henri M, McDaid D. The economic impact of initiatives to reduce stigma: demonstration of a modelling approach. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 131-9.
98. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 672-96.
99. DeLisi LE, Tew W, Xie S, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 349-60.
100. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 130: 57-70.
101. Jaskiw GE, Juliano DM, Goldberg TE, Hertzman M, Urow-Hamell E, Weinberger DR. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res* 1994; 14: 23-8.
102. DeLisi LE, Sakuma M, Ge S, Kushner M. Association of brain structural change with the heterogeneous course of schizophrenia from early childhood through five years subsequent to a first hospitalization. *Psychiatry Res* 1998; 84: 75-88.
103. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 13S-21S.
104. Rais M, Cahn W, Van HN, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 490-6.
105. Lieberman J, Chakos M, Wu H, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 487-99.
106. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1002-10.
107. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 585-94.
108. Hackert VH, den HT, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage* 2002; 17: 1365-72.
109. Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, et al. Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res* 2001; 108: 79-87.
110. Moser MB, Moser EI. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 1998; 8: 608-19.
111. Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1984; 12: 719-43.
112. Barbas H, Blatt GJ. Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus* 1995; 5: 511-33.
113. Mitelman SA, Buchsbaum MS. Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 345-57.
114. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondesired forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-83.

115. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; 280: 66-8.
116. Harvey PD, Putnam KM, Davidson M, et al. Brief neuroleptic discontinuation and clinical symptoms in Kraepelinian and non-Kraepelinian chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1991; 38: 285-92.
117. Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Tognoni G, Barbui C. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 189-95.
118. Tomelleri L, Jogia J, Perlino C, et al. Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 835-40.
119. Friedman JI, Harvey PD, Kemether E, Byne W, Davis KL. Cognitive and functional changes with aging in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 921-8.
120. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1441-8.
121. Brambilla P, Cerruti S, Bellani M, et al. Shared impairment in associative learning in schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1093-9.
122. Keefe RS, Feresco E, Apter SH, et al. Clinical characteristics of Kraepelinian schizophrenia: replication and extension of previous findings. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 806-11.
123. Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, et al. Prospective clinicopathologic studies of schizophrenia: accrual and assessment of patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 731-7.
124. Mitelman SA, Newmark RE, Torosjan Y, et al. White matter fractional anisotropy and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 87: 138-59.
125. Mitelman SA, Torosjan Y, Newmark RE, et al. Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: a diffusion tensor imaging survey. *Schizophr Res* 2007; 92: 211-24.
126. Brambilla P, Tansella M. The role of white matter for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 459-68.
127. Bellani M, Marzi CA, Brambilla P. Interhemispheric communication in schizophrenia. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009; 18: 19-22.
128. Kemether EM, Buchsbaum MS, Byne W, et al. Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 983-91.
129. Brambilla P, Cerini R, Gasparini A, et al. Investigation of corpus callosum in schizophrenia with diffusion imaging. *Schizophr Res* 2005; 79: 201-10.
130. Andreone N, Tansella M, Cerini R, et al. Cortical white-matter microstructure in schizophrenia. Diffusion imaging study. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 113-9.
131. Tomasino B, Bellani M, Perlino C, et al. Altered microstructure integrity of the amygdala in schizophrenia: a bimodal MRI and DWI study. *Psychol Med* 2011; 41: 301-11.
132. Agarwal N, Rambaldelli G, Perlino C, et al. Microstructural thalamic changes in schizophrenia: a combined anatomic and diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 440-8.
133. Vita A, De PL, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 2006; 82: 75-88.
134. Buchsbaum MS, Haier RJ. Biological homogeneity, symptom heterogeneity, and the diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1978; 4: 473-5.
135. Castellani U, Rossato E, Murino V, et al. Classification of schizophrenia using feature-based morphometry. *J Neural Transm* 2012; 119: 395-404.
136. Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 815-36.
137. Weinberger DR. Schizophrenia: new phenes and new genes. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 3-7.
138. Rempfer MV, Hamera EK, Brown CE, Cromwell RL. The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003; 117: 103-12.
139. Brohan E, Henderson C, Little K, Thornicroft G. Employees with mental health problems: Survey of U.K. employers' knowledge, attitudes and workplace practices. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010; 19: 326-32.
140. Sederer LI. Inpatient psychiatry: why do we need it? *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010; 19: 291-5.
141. Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull* 2009; 35: 300-6.
142. Leung WW, Bowie CR, Harvey PD. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 479-88.