

## Schizofrenia e disfunzioni della lateralizzazione emisferica: risultati di uno studio sui potenziali evento-correlati registrati durante l'ascolto di toni monoaurali e dicotici

*Schizophrenia and lateralized brain dysfunction: an ERP study during monaural and dichotic listening*

A. Vignapiano\*, E. Merlotti\*, A. Mucci\*, A. Brancucci\*\*, S. Galderisi\*

\* Dipartimento di Psichiatria, Seconda Università di Napoli SUN; \*\* Dipartimento di Scienze Biomediche ITAB - Istituto di Tecnologie Avanzate Biomediche, Università di Chieti e Pescara "G. d'Annunzio"

### Summary

#### Objectives

Structural and functional abnormalities of the left brain hemisphere, more often involving the temporal lobe, were frequently observed in patients with schizophrenia. However, negative and discrepant findings were also reported. Our study aimed to investigate the presence of lateralized brain dysfunction in patients with schizophrenia by using event-related potentials recorded during a monaural and dichotic presentation of tones to patients with clinically stable schizophrenia and to healthy control subjects.

#### Methods

Dichotic listening consists in presenting the subject with two different simultaneous auditory stimuli to either ear. By using this technique, the left and right auditory cortices can be separately tested.

In the present study ERPs were recorded from 19 patients with schizophrenia and 26 healthy subjects, subjects were comparable for age, handedness and gender distribution. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia was used for symptom ratings (Table I). Each subject was given a randomized series of complex tones which were delivered in monaural and dichotic conditions with increasing intensities. A passive

dichotic listening task was used to exclude the effect of attention on possible ERP abnormalities.

We analyzed the N100 ERP component, related to sensory processing of stimuli and generated in the temporal lobe cortex.

#### Results

In both patients and controls, dichotic listening inhibited the augmenting pattern of N100 amplitude with increasing tone intensity. Both groups exhibited a positive relationship between stimulation intensity and N100 amplitude over the right central sites in the monaural condition. On the other hand, patients failed to show the augmenting pattern shown by healthy controls over the left central lead (Fig. 1). This abnormality did not correlate with the severity of psychopathology.

#### Conclusions

Our results suggest a state of functional inhibition of the left auditory cortex, akin to that induced by dichotic listening, in people with schizophrenia. This inhibition is independent from psychopathology or drug therapy.

#### Key words

Schizophrenia • Hemispheric asymmetry • Dichotic listening • ERPs • N100

### Riassunto

#### Obiettivi

Numerosi studi hanno riportato, nei pazienti affetti da schizofrenia, alterazioni sia funzionali che strutturali a carico dell'emisfero cerebrale sinistro, in particolare del lobo temporale, anche se non sono mancati dati discordanti. Il nostro studio ha esplorato la presenza di anomalie della lateralizzazione emisferica attraverso l'analisi dei potenziali evento-correlati (*Event-Related Potentials*, ERPs) registrati durante l'ascolto di stimoli

uditivi complessi presentati in modalità monoaurale e dicotica in un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia, stabilizzati clinicamente, e in un gruppo di controlli sani.

#### Metodi

La tecnica dell'ascolto dicotico rappresenta un valido approccio per valutare la funzione separata dei due emisferi cerebrali. Negli esperimenti che usano tale stimolazione ai soggetti vengono presentati due stimoli diversi simultanei, uno presentato all'orecchio sinistro e l'altro all'orecchio destro.

#### Corrispondenza

S. Galderisi, Dipartimento di Psichiatria, Seconda Università di Napoli SUN, largo Madonna delle Grazie, 80134 Napoli, Italia • Tel. 081 5666504 • Fax 081 5666523 • E-mail: sgalderi@tin.it

Nel nostro studio sono stati inclusi 19 pazienti con schizofrenia e 26 controlli sani. I due gruppi erano confrontabili per sesso, età e scolarità. La valutazione psicopatologica è stata effettuata utilizzando la *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS). A ciascun soggetto è stata somministrata una sequenza randomizzata di toni monoaurali e dicotici ad intensità crescente.

Per escludere la possibilità di attribuire eventuali anomalie dei potenziali evento-correlati ad una disfunzione dell'attenzione, il nostro esperimento prevedeva un ascolto passivo dei toni. È stata analizzata la componente N100 degli ERP, generata nel lobo temporale e correlata ai processi di elaborazione sensoriale dello stimolo.

### Risultati

Con la tecnica dell'ascolto dicotico non è stato osservato alcun effetto dell'intensità del suono sull'ampiezza

## Introduzione

Numerosi studi hanno indagato la possibilità che eventuali asimmetrie strutturali e/o funzionali emisferiche possano costituire il substrato neurobiologico della schizofrenia<sup>1-5</sup>. Un grosso impulso a questo ambito di ricerca è stato dato dall'applicazione di tecniche di "brain imaging", che consentono di avere immagini dettagliate della struttura cerebrale. Alcuni autori hanno riscontrato una riduzione del volume della corteccia dorsolaterale prefrontale, ippocampale e orbitofrontale solo a livello dell'emisfero di sinistra<sup>6-8</sup>, altri hanno rilevato tale riduzione bilateralmente<sup>9,10</sup>. Una meta-analisi degli studi condotti con il metodo della "voxel-based morphometry", che paragona tutte le strutture cerebrali, ha evidenziato anomalie nel giro temporale superiore di sinistra e nella regione mediale del lobo temporale di sinistra<sup>11</sup>. Inoltre, alcuni autori hanno riscontrato, con l'utilizzo di tecniche di "brain imaging" di tipo funzionale quali la PET e la SPECT, una ridotta attivazione della corteccia prefrontale di sinistra nei pazienti con schizofrenia in fase acuta, rispetto ai controlli sani<sup>12</sup>; tale alterazione era più rilevante nei pazienti con un alto punteggio alla *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS)<sup>13</sup>. La bassa risoluzione temporale delle tecniche di "brain imaging" rappresenta un limite nello studio delle basi funzionali dell'attività mentale in cui si succedono con grande rapidità eventi complessi ed eterogenei. In tal senso un significativo contributo allo studio della neurobiologia della schizofrenia

della N100 né nei pazienti né nei controlli sani. Nella condizione di stimolazione monoaurale, nel gruppo dei soggetti di controllo è stato riscontrato, sulle aree centrali, un aumento dell'ampiezza della N100 per stimoli di intensità crescente. Nei pazienti, invece, tale effetto è stato rilevato solo sulla derivazione paramediana destra (C4). Tale anomalia non è risultata in correlazione con la gravità della sintomatologia.

### Conclusioni

I nostri risultati suggeriscono la presenza di uno stato di inibizione funzionale simile a quello osservato durante l'ascolto dicotico nella corteccia uditiva sinistra dei pazienti affetti da schizofrenia. Tale alterazione appare indipendente dal trattamento farmacologico e dalla psicopatologia.

### Parole chiave

Schizofrenia • Asimmetria emisferica • Ascolto dicotico • Potenziali evento-correlati • N100

potrebbe essere fornito da ricerche che impieghino tecniche d'indagine ad elevata risoluzione temporale, quali quelle elettrofisiologiche basate sulla registrazione e analisi delle componenti dei potenziali evento-correlati (*Event-Related Potentials*, ERPs). Alcuni studi hanno valutato le alterazioni relative alla componente N100 degli ERP. I risultati hanno mostrato una riduzione dell'ampiezza di tale componente nei pazienti affetti da schizofrenia<sup>14,15</sup>. Tale riduzione, secondo alcuni autori, è in relazione con la gravità del quadro clinico e con la durata di malattia<sup>15,16</sup>. Nei pazienti affetti da schizofrenia cronica è stata riscontrata una correlazione negativa dell'ampiezza della N100 sia con la sintomatologia positiva che con quella negativa<sup>16</sup>. Brockhaus-Dumke et al.<sup>17</sup> hanno osservato che la riduzione della N100, già presente negli stadi precoci della patologia, acquista maggior rilievo col suo cronicizzarsi. Uno studio recente ha riportato che la riduzione della N100 è presente solo nei pazienti con schizofrenia che presentano sintomi negativi primari e persistenti<sup>18</sup>.

Tutti gli studi fin qui citati non hanno verificato se la diminuzione dell'ampiezza della N100 fosse di pertinenza specifica di uno dei due emisferi. Uno studio condotto da Hubl et al.<sup>19</sup> in soggetti con allucinazioni croniche durante l'ascolto passivo di toni complessi ha evidenziato una minore ampiezza della N100 sulle regioni dell'emisfero sinistro. Per quanto riguarda i dati relativi alla latenza della componente N100, la maggior parte degli studi non ha riportato alterazioni nei pazienti schizofrenici<sup>20,21</sup>.

La presenza di asimmetrie anatomo-funzionali nell'organizzazione del sistema nervoso centrale, in particolar modo a livello della neocorteccia, è un fenomeno ben conosciuto nell'uomo. Tali asimmetrie diventano evidenti quando è richiesta l'elaborazione di stimoli complessi, quali quelli sonori e/o verbali: un valido approccio per valutare la funzione separata dei due emisferi è rappresentato dall'utilizzo di paradigmi di elicitazione che utilizzano stimoli uditivi complessi e competitivi, qual è l'ascolto dicotico<sup>22,23</sup>. Negli esperimenti che usano la stimolazione dicotica ai soggetti viene chiesto di ascoltare due stimoli diversi simultanei, uno presentato all'orecchio sinistro e l'altro all'orecchio destro. Secondo la teoria "strutturale" di Kimura<sup>24</sup>, in condizioni naturali, le cellule binaurali della corteccia uditiva ricevono sempre informazioni uguali ai due orecchi. Nel caso dell'ascolto dicotico le informazioni che arrivano alle cellule binaurali della corteccia uditiva sono diverse, discordanti, e la cellula, che riceve due messaggi diversi, "sceglie" per la sua elaborazione quello migliore, più chiaro, proveniente dall'orecchio controlaterale; le vie controlaterali prevalgono in termini di quantità, qualità e velocità nel trasporto dell'informazione rispetto a quelle ipsilaterali, che di fatto vengono inibite. Questo meccanismo dovrebbe essere alla base del vantaggio uditivo controlaterale osservato durante i compiti di ascolto dicotico.

In uno studio effettuato da Brancucci et al.<sup>25</sup>, tale teoria è stata verificata utilizzando un'indagine magnetoencefalografica ed un paradigma di stimolazione dicotica. I risultati dello studio hanno rivelato che l'ampiezza della M100 (una componente per i campi magnetici evocati uditivi analoga alla componente N100 dei potenziali evento-correlati) a livello della corteccia uditiva di destra aumenta progressivamente quando all'orecchio omolaterale, ovvero quello destro, vengono somministrati toni monoaurali complessi di intensità crescente. Lo studio ha, inoltre, dimostrato che l'aumento della componente M100 omolaterale era abolito quando un tono complesso competitivo di intensità costante era somministrato in modo dicotico all'orecchio controlaterale (orecchio sinistro). Secondo gli autori, ciò potrebbe derivare da una possibile inibizione della via sensitiva controlaterale. Alcuni studi condotti con l'utilizzo della tecnica dell'ascolto dicotico, hanno indagato l'integrità funzionale dell'emisfero di sinistra

nell'elaborazione di stimoli uditivi semplici o verbali e l'interazione tra essa e i processi attentivi in pazienti affetti da schizofrenia. È stato così riscontrato che questi pazienti presentano deficit sia nell'elaborazione degli stimoli presentati con modalità dicotica, che nell'abilità di modificare il vantaggio di un orecchio tramite lo spostamento dell'attenzione selettiva<sup>22,26</sup>. La patologia potrebbe determinare così un "doppio deficit" che coinvolge sia i processi automatici che quelli volontari<sup>27</sup>. Tuttavia, in uno studio condotto da Oie et al.<sup>28</sup> in pazienti con schizofrenia al primo episodio di malattia, con la metodica dell'ascolto dicotico, non sono state riscontrate anomalie nella funzionalità dell'emisfero sinistro. Gli autori hanno ipotizzato che le alterazioni presenti nei pazienti con schizofrenia cronica siano una conseguenza della durata della malattia, del trattamento e/o della sintomatologia.

Connolly et al.<sup>29</sup>, attraverso lo studio dei potenziali evento-correlati durante un compito di ascolto passivo di una serie di toni monoaurali, hanno analizzato le asimmetrie degli ERPs nella schizofrenia con particolare riferimento al fenomeno della dominanza controlaterale. Essi hanno rilevato sulle derivazioni temporali una minore ampiezza della componente N100, nei pazienti affetti da schizofrenia rispetto ai controlli. Inoltre, analizzando separatamente le risposte dei due emisferi cerebrali, hanno riscontrato che l'ampiezza della N100 era ridotta in misura maggiore sulle aree temporali di destra rispetto a quelle di sinistra, suggerendo, in contrasto con altri dati presenti in letteratura<sup>1-5, 11, 19</sup> che l'alterazione del normale pattern di dominanza controlaterale nei pazienti affetti da schizofrenia sia dovuta o ad una ridotta risposta dell'emisfero di destra alla stimolazione dell'orecchio di sinistra o ad una dominanza omolaterale delle vie uditive di sinistra.

Il presente studio è stato disegnato con le seguenti finalità:

1. rilevare eventuali asimmetrie emisferiche attraverso l'analisi dei potenziali evento-correlati registrati durante l'ascolto di stimoli uditivi complessi presentati in modalità monoaurale, monotica e dicotica in un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia e uno di controlli sani;
2. individuare la possibile influenza di variabili cliniche sulla risposta neuropsicofisiologica in pazienti affetti da schizofrenia.

## Materiali e metodi

### Selezione del campione sperimentale

La ricerca è stata condotta su un campione di pazienti con schizofrenia reclutati tra quelli ricoverati o afferenti alle strutture ambulatoriali della Clinica Psichiatrica della Seconda Università di Napoli, ed uno di volontari sani reclutati tra il personale della stessa Clinica e tra gli studenti della Facoltà di Medicina e Chirurgia dello stesso Ateneo.

Prima dell'inclusione nello studio, ciascun partecipante ha ricevuto una dettagliata descrizione degli obiettivi e delle procedure previste dallo studio e ha firmato il modulo del consenso informato. I pazienti hanno poi partecipato ad un'intervista clinica mirata a verificare la conformità ai seguenti criteri di inclusione: 1) età compresa tra 18 e 60 anni; 2) diagnosi di schizofrenia secondo i criteri del DSM-IV, confermati mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID-I); 3) assenza di significative variazioni della terapia farmacologica negli ultimi tre mesi; 4) esame neurologico negativo; 5) anamnesi negativa per ritardo mentale, alcolismo, abuso di sostanze, disturbi neurologici, traumi cranici, coma insulinico, leucotomia e terapia elettroconvulsivante.

I controlli sani sono stati reclutati in base ai seguenti criteri di inclusione: 1) assenza di storia personale o familiare di disturbi psichiatrici; 2) esame neurologico negativo; 3) anamnesi negativa per tutte le condizioni elencate al punto 5 per i pazienti.

Nessuno dei partecipanti, sottoposti ad una valutazione uditiva funzionale tramite la presentazione di quattro toni "prova", ha mostrato alterazioni della funzione uditiva.

In base a tali criteri sono stati inclusi nello studio 19 pazienti con schizofrenia e 26 controlli sani (Tab. I). La dominanza emisferica è stata valutata mediante il questionario di Edinburgh (Oldfield, 1971) e tutti i soggetti sono risultati destrimani.

Tutti i soggetti reclutati sono stati sottoposti a una valutazione psicopatologica e neurofisiologica.

### Valutazione psicopatologica

La valutazione psicopatologica è stata effettuata utilizzando la *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS). Nel nostro studio abbiamo raggruppo gli item della scala in cinque fattori (negativo, eccitamento, depressione, positivo, cognitivo), secondo il modello proposto da Lykouras et al.<sup>30</sup>. Il fattore "negativo" include gli item della scala che si riferiscono all'ottusità affettiva, all'isolamento affettivo, al rapporto insufficiente, alla fuga sociale apatica/passiva, alla mancanza di spontaneità e fluidità dell'eloquio e al rallentamento motorio. Il fattore "eccitamento" include gli item che si riferiscono all'eccitamento, all'ostilità, alla tensione, alla mancanza di cooperazione e allo scarso controllo degli impulsi. Il fattore "depressione" include gli item che si riferiscono all'ansia, ai sentimenti di colpa e alla depressione. Il fattore "positivo" include gli item che si riferiscono ai deliri,

**TABELLA I.**

Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti affetti da schizofrenia e dei controlli sani. *Demographic data and clinical characteristics of subjects with schizophrenia and healthy controls.*

	Pazienti con schizofrenia n = 19; maschi = 17	Controlli sani n = 26; maschi = 24
Età (anni ± DS)	39,7 ± 6,9	34,7 ± 3,4
Scolarità (anni ± DS)	11,4 ± 3,2*	15,1 ± 3,7
Età di esordio (anni ± DS)	22,5 ± 5,1	
Durata di malattia (anni ± DS)	16,7 ± 8,5	
PANSS		
Fattore negativo	15,42 ± 4,82	
Fattore eccitamento	7,52 ± 2,90	
Fattore depressione	7,00 ± 2,00	
Fattore positivo	10,42 ± 3,98	
Fattore cognitivo	11,37 ± 4,66	

\* Differenza significativa tra i due gruppi:  $p < 0,001$ .

al comportamento allucinatorio, alla grandiosità, alla sospettosità/persecuzione e all'insolito contenuto del pensiero. Il fattore "cognitivo" include gli item che si riferiscono alla disorganizzazione concettuale, alla difficoltà di pensieri astratti, alla presenza di pensieri stereotipati, al disorientamento e alla compromissione dell'attenzione.

### *Valutazione neurofisiologica*

Nel presente studio, i potenziali evento-correlati (ERPs) sono stati registrati durante l'ascolto di stimoli uditivi complessi presentati in cuffia in modalità monaurale (un singolo stimolo uditivo è presentato ad un solo orecchio, quello destro), monotica (due stimoli contemporanei e diversi sono presentati ad un solo orecchio) e dicotica (due stimoli contemporanei e diversi sono presentati uno all'orecchio sinistro e uno all'orecchio destro). Gli stimoli uditivi erano rappresentati dai seguenti toni: A1 = 261 Hz, 70 dB; A2 = 261 Hz, 80 dB; B1 = 293 Hz, 60 dB; B2 = 293 Hz, 70 dB; B3 = 293 Hz, 80 dB; E1 = 391 Hz, 60 dB; E2 = 391 Hz, 70 dB; E3 = 391 Hz, 80 dB.

Gli stimoli A sono stati utilizzati come suono mascherante e presentati all'orecchio sinistro. Gli stimoli B (tono test 1) sono più vicini dal punto di vista dell'altezza musicale allo stimolo mascherante rispetto agli stimoli E (tono test 2). Per verificare il fenomeno dell'inibizione ipsilaterale dicotica ciascun tono test è stato somministrato contemporaneamente al suono mascherante in modalità dicotica. Il tono mascherante veniva presentato all'orecchio di sinistra, mentre il tono test all'orecchio di destra. Come condizioni di controllo sono state utilizzate presentazioni monotiche dei toni test con il suono mascherante sia con intensità di 70 dB (A1) che con intensità di 80 dB (A2), e presentazioni monaurali dei toni test. Sono stati presentati al soggetto 20 stimoli in sequenza pseudo-randomizzata. Ciascuna sessione è stata suddivisa in 6 blocchi formati da 102 stimoli della durata di circa 5 minuti. Comprese le pause di 5 minuti tra le diverse sessioni, la durata totale della procedura è stata di un'ora circa. Durante la registrazione il soggetto non doveva eseguire alcun compito, stando in ascolto passivo. A ciascun soggetto è stata illustrata la modalità di montaggio degli elettrodi e la procedura di registrazione, effettuata ad occhi chiusi ed in condizioni di riposo psicosensoriale. Gli elettrodi sono stati applicati secondo il Sistema Internazionale 10-20 e riempiti di pasta elettrocon-

dutrice, dopo aver frizionato la cute dello scalpo e dei lobi auricolari con alcool, al fine di ridurre la resistenza opposta alla registrazione del segnale elettrico cerebrale. L'EEG è stato registrato dalle seguenti derivazioni: FPz, Fz, Cz, Pz, Oz (linea mediana), F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 (paramediane), FP1, FP2, F7, F8, T3, T4, T5, T6 (laterali), AF3, AF4 (intermedi rispettivamente tra F3, FP1 e tra F4, FP2), PO7, PO8 (intermedi rispettivamente tra T5, O1 e tra T6, O2). Sono stati usati come riferimento i due lobi auricolari interconnessi mediante una resistenza di 10 KOhm. La terra era posta al centro della fronte. I movimenti oculari orizzontali e verticali sono stati monitorati attraverso l'elettroculogramma registrato da due canali bipolari, con elettrodi posti ai canti esterni degli occhi.

Completata la fase di montaggio degli elettrodi, il soggetto veniva invitato a sedere nella cabina di registrazione. Questa consiste in un ambiente insonorizzato ed elettricamente schermato per mezzo di una gabbia di Faraday, collegata ad un pozzetto di terra con una resistenza di 0,5 Ohms. L'EEG è stato registrato mediante il sistema digitale EASYS2 (Brainscope, Praga), con costante di tempo 0,03, corrispondente ad un filtro per le basse frequenze a 0,5 Hz, e un filtro per le alte frequenze a 70 Hz. Il segnale è stato amplificato 25.000 volte, con una frequenza di campionamento di 256 Hz. Prima di ciascuna registrazione veniva eseguita, per tutti i canali, una calibrazione mediante un'onda sinusoidale di 50 microvolt. Successivamente, per ciascun tracciato, venivano identificate le epoche con artefatti, che venivano successivamente escluse dalle ulteriori analisi. Prima dell'elaborazione degli ERPs, il segnale registrato veniva filtrato con metodica digitale con banda passante compresa tra 0,5-30 Hz.

I potenziali evento-correlati sono stati estratti per ciascun soggetto e per ciascuno stimolo, attraverso la tecnica dell'"averaging". Si intende per averaging il calcolo della media correlata di varie epoche EEG; ciascun'epoca comprendeva i punti campionati per 1250 millisecondi a partire dal momento in cui compariva lo stimolo. Tale tecnica migliora il rapporto segnale/rumore, escludendo l'attività di fondo, che non è correlata allo stimolo che evoca il potenziale. Dalla media veniva poi sottratta la linea di base (baseline), ottenuta dall'averaging dei 120 millisecondi precedenti ciascuno stimolo.

Le misure di latenza ed ampiezza delle componenti degli ERPs sono state effettuate mediante il pro-

gramma di analisi Vision Analyser. Il programma contiene una funzione "peak finder" che consente in maniera automatica di marcare i picchi della componente e di registrare le misure di ampiezza e latenza corrispondenti. Il range di latenza per la componente N100 è stato predefinito a 80-200 msec per i controlli sani e a 50-200 msec per i pazienti. In accordo con altri studi presenti in letteratura che rilevano sulle derivazioni paramediane e centrali una riduzione significativa dell'ampiezza della N100<sup>31,32</sup>, le misure sono state effettuate sulle derivazioni paramediane omologhe per valutare separatamente gli emisferi di sinistra e destra (C3 e C4)<sup>33</sup>. Inoltre, il programma ci ha consentito di ottenere le curve medie per ogni singolo stimolo e per ciascuna derivazione.

### Analisi statistica

È stato effettuato un confronto statistico, mediante un'analisi della varianza ad una via (ANOVA), per valutare le eventuali differenze tra i soggetti con schizofrenia ed i controlli sani, rispetto all'età e al livello d'istruzione.

Allo scopo di valutare le differenze di ampiezza e di latenza della componente N100 tra i due gruppi è stata utilizzata un'ANOVA che includeva la diagnosi come predittore categoriale, la localizzazione degli elettrodi (C3, C4), il tipo di stimolo (monoaurale o dicotico) e l'intensità degli stimoli (60, 70, 80 dB) come fattori "entro-soggetti". Quando necessario, è stata applicata la correzione di Greenhouse-Gasser per i confronti multipli per evitare l'errore di tipo 1. Nel caso di significative differenze rispetto all'età e alla scolarità tra i due gruppi, tali variabili venivano utilizzate come covariate. Quando l'ANOVA mostrava effetti o interazioni significative, il post hoc test di Tukey per campioni di numerosità diversa veniva utilizzato per valutare quali stimoli o derivazioni fossero coinvolti.

Infine, è stata effettuata un'analisi delle correlazioni tra le anomalie osservate e i punteggi ai fattori della PANSS, la durata di malattia e l'età di esordio (Tab. I) mediante il test di Pearson.

Il livello di significatività per tutti i confronti statistici è stato fissato a  $p < 0,05$ .

## Risultati

### Variabili demografiche e cliniche

Le caratteristiche demografiche e psicopatologiche dei pazienti sono riportate nella Tabella I.

L'analisi della varianza ha rivelato la presenza di una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti con schizofrenia e i controlli sani, rispetto alla scolarità ( $F_{1,43} = 11,76$ ;  $p < 0,001$ ). L'età, inoltre, era più elevata nel gruppo dei pazienti, ma tale differenza approssimava la significatività statistica ( $F_{1,43} = 3,59$ ;  $p < 0,06$ ) (Tab. I). Entrambe le variabili sono state utilizzate come covariate per le successive analisi della varianza.

### Variabili elettrofisiologiche

L'ANOVA effettuata sulle misure di ampiezza relative alla componente N100 degli ERPs ha rivelato un'interazione derivazione x stimolo x intensità x diagnosi statisticamente significativa ( $F_{2,82} = 3,35$ ;  $p < 0,04$ ). Quest'interazione analizzata tramite il post-hoc test di Turkey ha evidenziato che l'ampiezza della N100 nei due gruppi era confrontabile sia per i due tipi di stimolo che le loro intensità ma, non lo era in relazione alla localizzazione degli elettrodi. Infatti, sulla derivazione C3 l'aumento di intensità degli stimoli monoaurali si accompagnava ad un incremento dell'ampiezza nei controlli sani (80 dB vs. 60 dB,  $p < 0,0007$ ), ma non nei pazienti (80 dB vs. 60 dB,  $p = 0,95$ ) (Fig. 1). Sulla derivazione C4, invece, l'effetto dell'intensità era riscontrabile sia nei controlli sani ( $p < 0,02$ ) che nei pazienti ( $p < 0,03$ ) (Fig. 1). Nella presentazione dicotica l'aumento d'intensità del suono non ha prodotto variazioni dell'ampiezza della N100 in entrambi i gruppi.

Per quanto riguarda le latenze non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi, né in relazione con le variazioni dell'intensità né in relazione con il tipo di stimolo.

### Correlazioni tra variabili elettrofisiologiche e cliniche

Non si sono osservate correlazioni significative tra le misure di latenza e ampiezza della N100 e le variabili cliniche considerate. Per ottenere una misura sintetica delle variazioni di ampiezza in relazione all'intensità, è stata calcolata la differenza di ampiezza tra la N100 elicitata da stimoli di intensità 80 dB e quella elicitata da stimoli di 60 dB. Non sono state osservate associazioni statisticamente significative tra questa misura e le variabili cliniche.

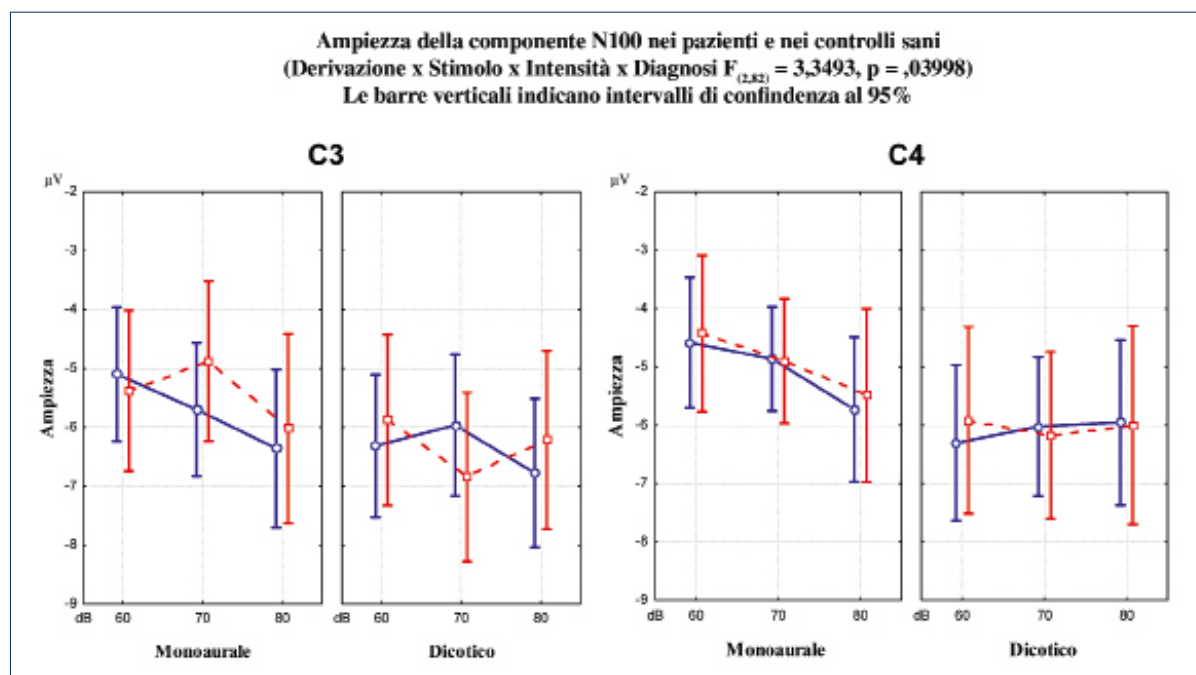


FIGURA 1.

Correlazione tra variazione dell'ampiezza della N100 ed intensità dello stimolo nella stimolazione monoaurale e dicotica. *Correlation between N100 amplitude and stimulus intensity in the monaural and dichotic conditions.*

## Discussione

Dal nostro studio sono emersi i seguenti risultati: 1) la conferma dei pattern di risposta neurofisiologica sia alla stimolazione dicotica che a quella monoaurale nel gruppo dei soggetti di controllo; 2) l'assenza dell'incremento dell'ampiezza della N100 sulla derivazione paramediana di sinistra nei pazienti in relazione all'incremento dell'intensità degli stimoli monoaurali; 3) l'assenza di anomalie elettrofisiologiche nei pazienti durante l'ascolto dicotico di toni complessi.

Nel gruppo dei soggetti di controllo i nostri risultati sono analoghi a quelli riportati in letteratura sulla componente N100 elicitata con l'ascolto di toni complessi, sia con modalità monoaurale che di cotica<sup>25 34</sup>. Nel nostro, come negli altri studi, è stato riscontrato, infatti, che l'ampiezza della N100 sulle aree centrali risente dell'intensità della stimolazione uditiva che giunge ai neuroni sensoriali, mostrando un incremento per stimoli di intensità crescente nella modalità monoaurale<sup>35 36</sup>. Tale risultato nei soggetti sani dimostra l'adeguatezza del paradigma sperimentale da noi utilizzato. Con la tecnica dell'ascolto dicotico, è stato riportato un

cambiamento nel rapporto tra intensità dello stimolo e ampiezza della N100, ritenuto in relazione con lo stato di inibizione funzionale della via ipsilaterale nella corteccia sensoriale<sup>25 34</sup>. In accordo con tali dati, nel nostro campione di soggetti sani e analogamente in quello dei pazienti, non è stato osservato alcun effetto dell'intensità del suono sull'ampiezza della N100, né sulla derivazione centrale di destra né su quella di sinistra.

Per quanto concerne i pazienti nella condizione di stimolazione monoaurale, invece, abbiamo rilevato gli stessi effetti dell'intensità sull'ampiezza della N100 osservati nel gruppo dei soggetti di controllo solo sulla derivazione C4, mentre non si è rilevato un incremento di ampiezza con l'aumento dell'intensità sulla derivazione C3. Tale risultato suggerisce che nella corteccia uditiva sinistra vi sia uno stato di inibizione funzionale simile a quello osservato durante l'ascolto dicotico.

Il nostro esperimento non prevedeva alcun compito per il soggetto, pertanto non sembra possibile attribuire l'anomalia osservata a fattori cognitivi complessi, quali una disfunzione dell'attenzione. Diversi autori hanno riportato nei pazienti con

schizofrenia alterazioni sia funzionali che strutturali del giro temporale superiore dell'emisfero sinistro che contiene la corteccia uditiva di sinistra<sup>9 11 19</sup>; tali anomalie non sembrano essere dipendenti dal trattamento farmacologico<sup>37</sup>. Inoltre, studi di notevole interesse in pazienti affetti da schizofrenia con allucinazioni croniche, resistenti ai trattamenti, hanno rivelato un'alterata connettività fronto-temporale sinistra, che sarebbe responsabile di una patologica co-attivazione della corteccia uditiva durante la produzione del linguaggio interno, anomalia che potrebbe rappresentare la base delle allucinazioni, con l'attribuzione all'esterno di pensieri autogenerati<sup>38</sup>.

Quest'ipotesi è stata suffragata da dati di brain imaging funzionale che hanno mostrato un'attivazione della corteccia uditiva durante le allucinazioni<sup>39</sup>. Un recente studio elettrofisiologico ha mostrato che i soggetti con allucinazioni croniche presentano un'ampiezza ridotta sulle regioni emisferiche sinistre della N100 elicitata da toni, cui i soggetti non prestavano attenzione, durante le allucinazioni<sup>19</sup>.

Il nostro studio, condotto in pazienti con schizofrenia cronica, stabilizzati clinicamente e in trattamento, mostra una disfunzione della corteccia uditiva sinistra, non mediata dall'attenzione e non correlata alla sintomatologia positiva. Tale anomalia consiste nella ridotta dipendenza dell'ampiezza della N100 dall'intensità della stimolazione per toni presentati controlateralmente, cui il soggetto non presta attenzione. I nostri risultati depongono per la presenza di anomalie della corteccia uditiva sinistra anche in fase di stabilità clinica, in cui i sintomi positivi, quali allucinazioni e deliri, sono notevolmente ridotti. È possibile ipotizzare che vi siano alterazioni della connettività a lungo raggio nelle vie uditive di sinistra, come recentemente riportato in pazienti con schizofrenia ad esordio precoce<sup>40</sup>. Nel nostro studio non sono state rilevate correlazioni significative tra le misure di latenza e ampiezza della N100 e la sintomatologia clinica, analizzata raggruppando gli item della PANSS in cinque fattori (negativo, eccitamento, depressione, positivo, cognitivo)<sup>30</sup>. Tale risultato non trova conferma nello studio condotto da Boutros et al.<sup>41</sup> che hanno dimostrato una correlazione diretta tra il deficit del gating sensoriale e la dimensione sintomatologica negativa della schizofrenia. Tale discrepanza può essere spiegata dalla differenza nei paradigmi sperimentali utilizzati, ma anche dalla

ridotta numerosità del nostro campione sperimentale rispetto a quello incluso nello studio di Boutros et al.<sup>41</sup>. Dato che la relazione ampiezza intensità appare conservata nell'emisfero destro, i nostri risultati suggeriscono un'alterazione dell'asimmetria emisferica dovuta a un'ipoattività dell'emisfero sinistro rispetto al destro, in linea con numerosi studi che hanno indagato le alterazioni dell'asimmetria emisferica nella schizofrenia<sup>1-5</sup>.

Analogamente agli altri studi di ascolto dicotico di toni complessi, i nostri risultati non mostrano alterazioni della N100 per stimoli dicotici<sup>42 43</sup>.

L'ipotesi di un'origine farmacologica delle anomalie riscontrate sulle regioni emisferiche di sinistra può essere esclusa sia per il riscontro dell'aumento dell'ampiezza della N100 per gli stimoli monoaurali sulla derivazione di destra, che per l'assenza di anomalie elettrofisiologiche durante l'ascolto dicotico di toni complessi. Infatti, nel caso di una ridotta risposta dovuta al trattamento farmacologico l'effetto sarebbe stato rilevabile in entrambe le condizioni (dicotico e monoaurale) e su entrambe le derivazioni. Il riscontro nel nostro studio di anomalie confinate alle regioni emisferiche di sinistra sostiene l'evidenza che nella schizofrenia ci possa essere una regolazione deficitaria del flusso di informazioni sensoriali con una diminuzione della capacità di trattenere gli stimoli rilevanti e una difficoltà nell'integrazione sensoriale; tali carenze, riscontrate anche in soggetti al primo episodio di malattia, indipendentemente dall'assunzione di farmaci antipsicotici rappresenterebbero, dunque, un deficit primario del disturbo e non una conseguenza del trattamento farmacologico<sup>44</sup>.

È possibile concludere, sulla base dei nostri risultati e di quelli presenti in letteratura che la corteccia uditiva di sinistra abbia una ridotta capacità di adeguare la propria risposta ai cambiamenti degli stimoli esterni, probabilmente per alterazione della connettività a lungo raggio nelle vie uditive.

## Bibliografia

- 1 Gruzelier JH. *Hemispheric imbalances in schizophrenia*. Int J Psychophysiol 1984;1:227-40.
- 2 Galderisi S, Maj M, Mucci A, et al. *Lateralization patterns of verbal stimuli processing assessed by reaction time and event-related potentials in schizophrenic patients*. Int J Psychophysiol 1988;6:167-76.
- 3 Kemali D, Galderisi S, Maj M, et al. *Lateralization patterns of event-related potential and performance indices in schizophrenia: relationship to clinical*



- state and neuroleptic treatment. *Int J Psychophysiol* 1991;10:225-30.
- 4 Crow TJ. *Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language*. *Trends Neurosci* 1997;20:339-43.
  - 5 Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, et al. *Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1232-5.
  - 6 Hirayasu Y, Tanaka S, Shenton ME, et al. *Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia*. *Cereb Cortex* 2001;11:374-81.
  - 7 Premkumar P, Fannon D, Kuipers E, et al. *Association between a longer duration of illness, age and lower frontal lobe grey matter volume in schizophrenia*. *Behav Brain Res* 2008;193:132-9.
  - 8 Schobel SA, Kelly MA, Corcoran CM, et al. *Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia*. *Schizophr Res* 2009;114:110-8.
  - 9 Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. *Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study*. *N Engl J Med* 1992;327:604-12.
  - 10 Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U, et al. *Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia*. *Schizophr Bull* 2008;34:393-401.
  - 11 Honea R, Crow TJ, Passingham D, et al. *Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies*. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
  - 12 Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ, et al. *Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of "hypofrontality" with recovery from acute schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
  - 13 Novak B, Milcinski M, Grmek M, et al. *Early effects of treatment on regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients evaluated with <sup>99</sup>Tc-ECD-SPECT*. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:685-9.
  - 14 Ford JM, Mathalon DH, White PM, et al. *Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task*. *Int J Psychophysiol* 2000;38:71-9.
  - 15 Brown KJ, Gonsalvez CJ, Harris AW, et al. *Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia*. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1754-63.
  - 16 Sumich A, Kumari V, Gordon E, et al. *Event-related potential correlates of paranormal ideation and unusual experiences*. *Cortex* 2008;44:1342-52.
  - 17 Brockhaus-Dumke A, Schultze-Lutter F, et al. *Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients*. *Biol Psychiatry* 2008;64:376-84.
  - 18 Mucci A, Galderisi S, Kirkpatrick B, et al. *Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia*. *Schizophr Res* 2007;92:252-61.
  - 19 Hubl D, Koenig T, Strik WK, et al. *Competition for neuronal resources: how hallucinations make themselves heard*. *Br J Psychiatry* 2007;190:57-62.
  - 20 Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, et al. *P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms*. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1035-44.
  - 21 Ogura C, Nageishi Y, Matsubayashi M, et al. *Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia*. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:57-65.
  - 22 Bryden MP. *Correlates of the dichotic right-ear effect*. *Cortex* 1988;24:313-9.
  - 23 Hugdahl K, Law I, Kyllingsbaek S, et al. *Effects of attention on dichotic listening: an <sup>15</sup>O-PET study*. *Hum Brain Mapp* 2000;10:87-97.
  - 24 Kimura D. *Functional asymmetry of the brain in dichotic listening*. *Cortex* 1967;3:163-8.
  - 25 Brancucci A, Babiloni C, Babiloni F, et al. *Inhibition of auditory cortical responses to ipsilateral stimuli during dichotic listening: evidence from magnetoencephalography*. *Eur J Neurosci* 2004;19:2329-36.
  - 26 Hugdahl K, Helland T, Faerevaag MK, et al. *Absence of ear advantage on the consonant-vowel dichotic listening test in adolescent and adult dyslexics: specific auditory-phonetic dysfunction*. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:833-40.
  - 27 O'Leary DS, Andreasen NC, Hurtig RR, et al. *Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia. A positron emission tomography study*. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:633-41.
  - 28 Oie M, Rund BR, Sundet K, et al. *Auditory laterality and selective attention: normal performance in patients with early-onset schizophrenia*. *Schizophr Bull* 1998;24:643-52.
  - 29 Connolly JF, Manchanda R, Gruzelier JH, et al. *Pathway and hemispheric differences in the event-related potential (ERP) to monaural stimulation: a comparison of schizophrenic patients with normal controls*. *Biol Psychiatry* 1985;20:293-303.
  - 30 Lykouras L, Oulis P, Psarros K, et al. *Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it?* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:93-100.
  - 31 Boutros NN, Trautner P, Korzyukov O, et al. *Mid-latency auditory-evoked responses and sensory gating*

- in focal epilepsy: a preliminary exploration.* J Neuro-psychiatry Clin Neurosci 2006;18:409-16.
- <sup>32</sup> Lijffijt M, Lane SD, Meier SL, et al. *P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory.* Psychophysiology 2009;46:1059-68.
- <sup>33</sup> Wioland N, Rudolf G, Metz-Lutz MN, et al. *Cerebral correlates of hemispheric lateralization during a pitch discrimination task: an ERP study in dichotic situation.* Clin Neurophysiol 1999;110:516-23.
- <sup>34</sup> Jäncke L, Peters M, Schlaug G, et al. *Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand.* Brain Res Cogn Brain Res 1998;6:279-84.
- <sup>35</sup> Eichele T, Nordby H, Rimol LM, et al. *Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening.* Brain Res Cogn Brain Res 2005;24:405-12.
- <sup>36</sup> Sandmann P, Eichele T, Specht K, et al. *Hemispheric asymmetries in the processing of temporal acoustic cues inconsonant-vowel syllables.* Restor Neurol Neurosci 2007;25:227-40.
- <sup>37</sup> Sweet RA, Henteloff RA, Zhang W, et al. *Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia.* Neuropsychopharmacology 2009;34:374-89.
- <sup>38</sup> Hubl D, Koenig T, Strik W, et al. *Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations.* Arch Gen Psychiatry 2004;61:658-68.
- <sup>39</sup> Dierks T, Linden DE, Jandl M, et al. *Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations.* Neuron 1999;22:615-21.
- <sup>40</sup> Wilson TW, Hernandez OO, Asherin RM, et al. *Cortical gamma generators suggest abnormal auditory circuitry in early-onset psychosis.* Cereb Cortex 2008;18:371-8.
- <sup>41</sup> Boutros N, Brockhaus-Dumke A, Gjini K, et al. *Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients.* Schizophr Res 2009;113:339-46.
- <sup>42</sup> Wexler BE, Giller EL Jr, Southwick S. *Cerebral laterality, symptoms, and diagnosis in psychotic patients.* Biol Psychiatry 1991;29:103-16.
- <sup>43</sup> Bruder G, Kayser J, Tenke C, et al. *Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks.* Arch Gen Psychiatry 1999;56:267-76.
- <sup>44</sup> Hong X, Chan R, Zhuang X, et al. *Neuroleptic effect on P50 sensory gating in patients with first-episode never medicated schizophrenia.* Schizophr Res 2008;108:151-7.