

# PENSIERO E AZIONE: UNA REVIEW DEI MOVEMENT-RELATED POTENTIALS NEI SOGGETTI SCHIZOFRENICI

G. A. CHIARENZA

---

*Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli Studi di Milano*

La schizofrenia viene diagnosticata quando una persona mostra segni di interferenza con le sue funzioni più organizzate e finalizzate. Se, come Miller et al. (1), supponiamo un sistema di programmi dietro tutti i comportamenti finalizzati, includendo sia l'attività percettiva sia quella motoria, allora la schizofrenia diventa, per definizione, un disordine che implica un'interferenza con i programmi. Qualche anno fa, scoppiò un incendio nel reparto di un Ospedale Psichiatrico. La maggior parte dei pazienti del reparto erano schizofrenici cronici sottoposti a trattamento.

Ciononostante, si misero velocemente in coda e uscirono esattamente come persone sane. Manierismo, manifestazioni allucinatorie ed altri grossi segni di disordini comportamentali scomparirono finché non raggiunsero la sicurezza del cortile; poi le cose tornarono come prima. Con un obiettivo così chiaro e con un metodo così chiaro e pratico per raggiungerlo, l'eccitazione del fuoco non determinò alcuna disorganizzazione. Naturalmente, di solito, il comportamento di questi pazienti peggiora con l'eccitazione. Buss e Lang (2), riesaminarono la letteratura sulle ricerche riguardo la schizofrenia e conclusero che quando uno schizofrenico è di fronte ad un compito, non può eseguirlo correttamente, nè mantenere nel tempo un comportamento adeguato, nè cambiare rapidamente questo comportamento se necessario.

Questa inadeguatezza deriva da cause esterne irrilevanti e da stimoli interni sotto forma di pensieri ed associazioni devianti che gli impediscono di avere costantemente a fuoco il compito.

Una interferenza di questo tipo è stata osservata in soggetti privati del sonno. La perdita di sonno ostacola l'attenzione causando errori; inoltre, il numero di sbagli è maggiore se il compito da eseguire è cadenzato dallo sperimentatore invece che essere autoiniziato. Se il soggetto privato del sonno può autoiniziare la prestazione, può compensare le sue cadute di attenzione lavorando di più durante gli intervalli di lucidità.

Cromwell et al. (3) trovarono che gli schizofrenici erano relativamente peggiori durante un particolare compito volontario e autoiniziato che richiedeva un calcolo di tempo.

Questo compito richiedeva che i soggetti programmassero un intervallo di attenzione, iniziassero la prova e la espletassero. I normali apprezzarono la parte autoiniziata dell'esperimento ed ebbero risultati uguali o migliori che nelle prove fatte iniziare dallo sperimentatore. Le prove autoinizzate degli schizofrenici furono particolarmente scadenti, ed essi si lamentarono di essere disturbati dal dover andare avanti e indietro con le varie cose che dovevano fare. Avevano cioè problemi dovuti alla maggior complessità del programma da svolgere. L'interferenza che confonde gli schizofrenici sembra diversa dalle interruzioni di una persona assonnata che si assopisce per un momento.

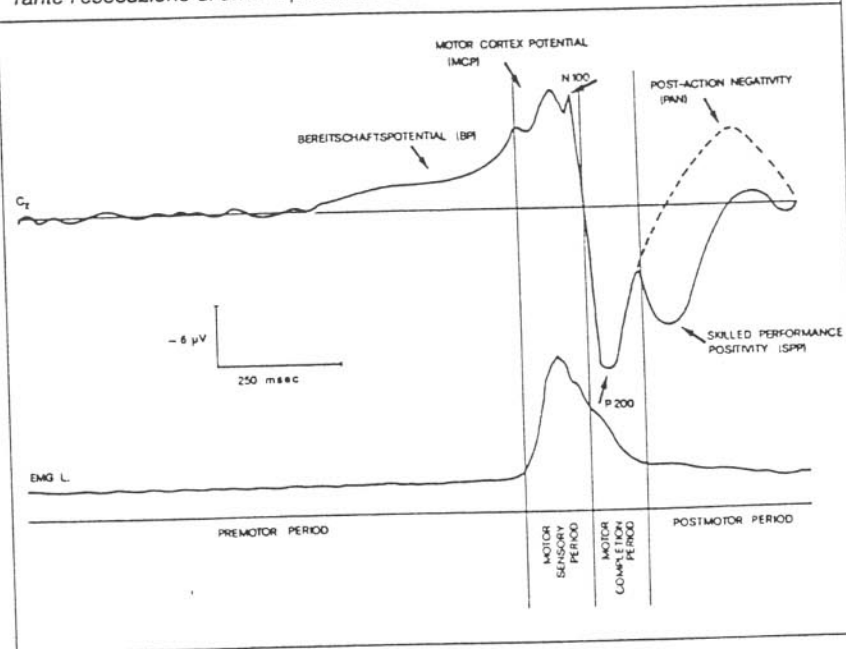
L'assonnato, come l'epilettico, si ferma per un poco e può ripartire da dove si è fermato. Si è soltanto perso del tempo. L'interferenza dello schizofrenico non solo interrompe una prova, ma la devia, o la fa persistere quando deve deviarla. Il risultato è una caratteristica variabilità di prestazione.

In questi ultimi anni è stato dimostrato che alcuni tipi di attività psicomotoria sono correlati con l'attività elettrica cerebrale. In particolare, quando un soggetto è impegnato in un compito percettivo-motorio teso a raggiungere un obiettivo prefissato e riceve un'informazione in tempo reale riguardo la qualità della sua prestazione, una caratteristica sequenza di potenziali cerebrali può essere registrata dallo scalpo (Nota 1). Questi movimenti sono detti movement-related brain macropotentials (MRBMs). L'osservazione contemporanea dell'attività elettrica miografica e cerebrale ci permette di distinguere 4 periodi: un periodo premotorio, un periodo senso-motorio, un periodo di completamento motorio ed un periodo postmotorio (4). La Figura 1 mostra un diagramma dettagliato degli eventi elettrici cerebrali che accompagnano l'esecuzione di questo compito.

Durante il periodo premotorio, l'attività elettrica che precede la manifestazione comportamentale è stata denominata Bereitschaftspotential (BP) (5) o readiness potential (6). Esso è un potenziale lento, negativo, della durata di circa 800-1500 ms. Del BP sono state individuate due componenti: una simmetrica sui due emisferi che inizia 1,5 secondi circa prima del movimento e che sembra originare dalla zona mesiale dell'area motoria supplementare (7) ed un'altra che ha inizio circa 500-200 msec appena prima del movimento, più ampia sull'emisfero controlaterale al movimento che sembra riflettere l'attività della corteccia motoria associata alla preparazione per il movimento. Il BP ha un'ampiezza di circa 5-7 microvolt durante compiti semplici e un'ampiezza di

*Nota 1 - Il test consisteva nel dare inizio alla corsa di una traccia luminosa dell'oscilloscopio premendo il pulsante della mano sinistra e nel fermare la traccia entro un'area centrale ben definita, premendo il pulsante tenuto nella destra. Per fermare la traccia entro quest'area, il soggetto doveva far cessare il movimento 40-60 msec. dopo il suo inizio. I soggetti, dopo una spiegazione orale ed una dimostrazione pratica, capirono lo scopo del compito assegnato e furono in grado di seguire le istruzioni.*

Figura 1 - Diagramma schematico dei movement-related brain macropotentials durante l'esecuzione di un compito motorio abile



circa il doppio durante compiti complessi; si registra sulle regioni frontali, centrali, precentrali e parietali. La sua ampiezza, dopo sessanta anni inizia a diminuire e tende ad assumere valori positivi. Il BP è considerato un indice dell'efficienza cerebrale riguardante l'organizzazione e selezione delle strategie necessarie per eseguire un'azione programmata mediante un processo precoce di facilitazione talamo-corticale. Questo funzionamento può essere realizzato soltanto prevedendo la possibilità del cervello di variare continuamente le procedure di attivazione modulare della corteccia a seconda del compito da eseguire.

Eccles nel tentativo di interpretare ulteriormente gli eventi corticali che generano il BP afferma che è necessario sviluppare ulteriori ipotesi che riguardano le proprietà speciali dei moduli corticali; egli afferma: "Una delle caratteristiche sorprendenti del BP è il suo diffuso e graduale evolversi. Durante questo periodo sembra realizzarsi una certa specificità di alcuni insiemi neuronali che attraverso le cellule piramidali potrebbero attivare una determinata area corticale motoria... Si potrebbe ipotizzare l'esistenza di certi moduli corticali aperti in rapporto con l'attività cosciente della mente che lavorando in modo raffinato e diffuso produce quella variazione lenta e progressiva che è il BP"; questa attività corrisponderebbe alla prima componente; "Queste variazioni prodotte nei moduli aperti si trasmetterebbero rapidamente attraverso le cellule piramidali a dei moduli chiusi dell'emisfero ipsi e controlaterale"; questi impulsi sarebbero rappresentati dalla seconda componente del BP. Quindi, esso

sarebbe l'espressione dei cambiamenti che avvengono in questi moduli aperti e chiusi e l'effetto della loro interazione in relazione all'intenzionalità (8). Il BP è ridotto in tutte quelle situazioni dove esiste un disturbo della programmazione di una attività psicomotoria. In età evolutiva, il BP è ridotto nei bambini con disturbi specifici di apprendimento, come ad esempio la dislessia (9) e nei soggetti con ritardo mentale sia a genesi non determinata che specifica come la Sindrome di Down (10). Negli adulti il BP è ridotto nei soggetti affetti da Morbo di Parkinson (11) ed in pazienti schizofrenici sia allo stato iniziale che cronico (12) (Nota 2).

Le prestazioni e le relative attività cerebrali degli schizofrenici sia cronici che iniziali sono per molti aspetti, diverse da quelle dei soggetti normali. I malati hanno un minor numero di prove corrette, un maggior numero di prove eseguite in un tempo troppo lungo e maggiore variabilità dei risultati. Inoltre, non aumentano il numero di prove eseguite correttamente, nel corso dell'esperimento. Naturalmente i soggetti schizofrenici cronici hanno delle performance molto peggiori di quelli all'esordio.

Ciò che caratterizza i pazienti schizofrenici non è tanto la prestazione in ritardo, che è stata osservata in altre condizioni di malattia psicopatologica e neurologica, ma la variabilità dei risultati. Questa variabilità è stata attribuita ad un'incapacità di eseguire propriamente un compito, o di mantenere una posizione, o di cambiarla rapidamente se necessario, o anche a qualche interferenza che interrompe lo schema di organizzazione.

Nei soggetti schizofrenici cronici, l'ampiezza della prima componente del BP era assente dalle aree cerebrali frontali, precentrali, centrali e parietali, mentre la seconda componente era notevolmente ridotta (Figura 2). Sino a che punto l'assenza e riduzione del BP indichi una insufficienza nel mantenere un set o cambiarlo appropriatamente oppure indichi una interferenza da parte di cause irrilevanti è difficile decidere.

Nei pazienti schizofrenici all'esordio, è solo la componente iniziale del BP ad essere ridotta e solo sulla regione frontale e precentrale sinistra; questa osservazione permette di far avanzare l'ipotesi che almeno all'esordio è la prima componente del BP che è precocemente compromessa (Figura 2).

Si potrebbe speculare che durante il periodo di attività dei circuiti aperti esista un fenomeno di interferenza nella realizzazione delle procedure ed una difettosa integrazione con quei moduli chiusi deputati all'esecuzione dei programmi. Recentemente Treisman e Gelade (13) hanno avanzato un modello dei processi cognitivi, "feature integration theory of attention" che tiene conto della dinamica di queste interazioni neuronali. Recenti dati elettrofisiologici dimostrano che durante un'attività cognitiva, larghe popolazioni di cellule corti-

cali generano tra loro connessioni o "congiunzioni" temporanee funzionali.

E' abbastanza ragionevole assumere che larghe congiunzioni neurali si realizzino prima dell'esecuzione del movimento o durante un atto cognitivo e producano dei potenziali lenti fasici negativi del tipo CNV e BP. I potenziali lenti positivi, invece, che risentono di un'attività gabaergica inibitoria localizzata, possono riflettere un processo attivo di disgiunzione o "sconnessione" di quelle temporanee congiunzioni neuronali usate precedentemente. La grandezza di questo processo dipende dal numero di recettori GABA disponibili in corteccia (14). Questi potenziali positivi sono presenti durante un compito volontario, self-paced, goal-directed e si registrano durante il periodo postmotorio. Uno di essi è stato definito skilled performance positivity (SPP) e messo in relazione ai processi di conoscenza e valutazione dei risultati (15).

Si potrebbe dire che SPP coincida con la consapevolezza del successo e del fallimento della prestazione; SPP può essere considerato come la manifestazione di sistemi neuronali, delle loro interazioni e stati funzionali che sostengono un pattern cognitivo capace di acquisire ed usare esperienze relative al risultato di azioni precedenti (16).

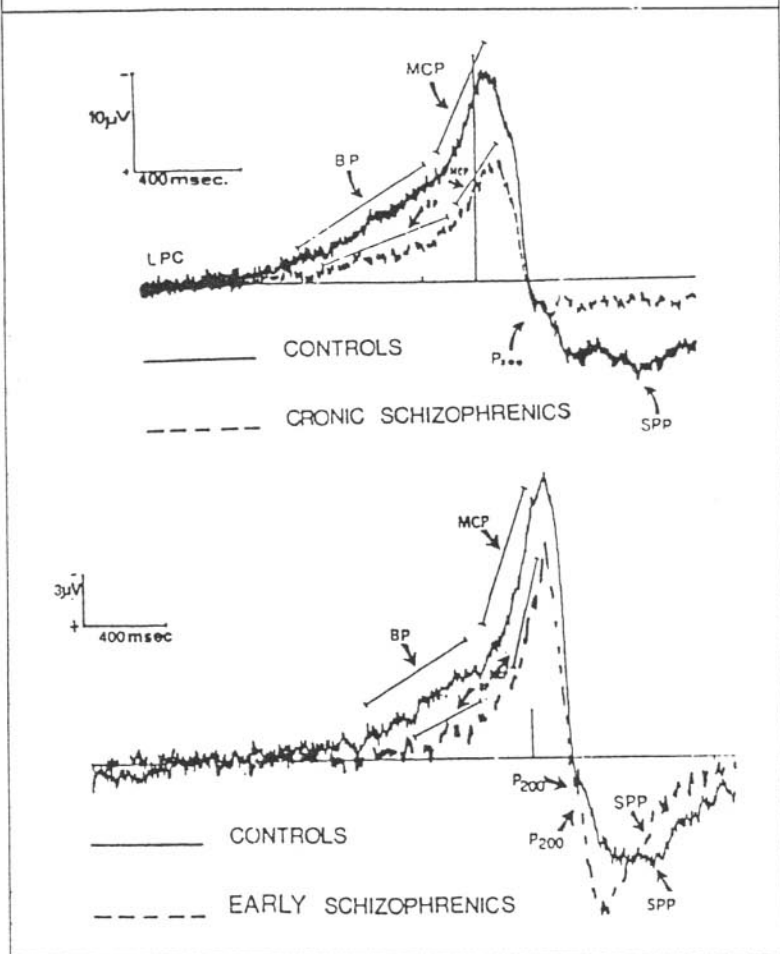
Questa ipotesi è in accordo con quella di Marczynski (14) che attribuisce a questi potenziali positivi una funzione attiva di disgiunzione delle connessioni neurali stabilite in precedenza, una volta che lo scopo è stato raggiunto. Questo meccanismo sarebbe un processo attivo di interneuroni gabaergici agenti sia sui sistemi acetilcolinergici che dopaminergici. Semplici calcoli indicano che questo processo è assolutamente necessario, altrimenti il cervello umano funzionerebbe soltanto per poche ore dopo una notte di sonno. E' stato dimostrato che una riduzione dei recettori gabaergici nei gatti produce a livello neurofisiologico una riduzione dei potenziali lenti positivi e a livello comportamentale, la perdita del comportamento finalizzato che diventa stereotipo ed inefficiente (17).

Nei pazienti schizofrenici cronici, SPP è assente sulle regioni frontali, centrali, precentrali e ridotto in ampiezza sulle regioni parietali. Nei soggetti schizofrenici all'esordio, invece, SPP è presente su tutte le aree cerebrali, ma ridotto in ampiezza sulla regione frontale e precentrale sinistra (Figura 2). L'assenza del potenziale SPP può significare che i soggetti schizofrenici cronici non usino l'informazione conseguente al risultato della loro prestazione per ottenere un maggior numero di prove corrette. Alternativamente si potrebbe ipotizzare che essi non siano in grado di liberare le congiunzioni stabilitesi in precedenza tra popolazioni neuronali. Il sistema così organizzato mostra una rigidità che almeno nei soggetti schizofrenici all'esordio può essere di tipo funzionale e non strutturale.

Questa rigidità è diversa per esempio da quella di soggetti con insufficienza mentale geneticamente determinata p. es. soggetti con sindrome di Down. Questi soggetti hanno un SPP presente su tutte le aree cerebrali ma ridotto di ampiezza (10). Questa riduzione potrebbe essere attribuita sia ad una povertà

*Nota 2 - Furono studiati 13 pazienti schizofrenici cronici, di età compresa fra i 18 ed i 48 anni, e 9 soggetti schizofrenici allo stato iniziale, in assenza di trattamento farmacologico. La diagnosi di schizofrenia iniziale e cronica fu fatta da due psichiatri secondo la classificazione DSM III (1980). Il gruppo di controllo consisteva di 13 soggetti sani tra i 18 ed i 48 anni.*

Figura 2 - Grand-average dei movement-related potentials di soggetti schizofrenici cronici, all'esordio e soggetti di controllo



di dendriti apicali corticali sia ad una carenza di glutamato e acido gamma-amminobutirrico nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale (18). Ciò potrebbe spiegare la ridotta efficienza dei processi di "sconnessione" delle giunzioni neuronali nei soggetti con sindrome di Down.

L'uso teorico e clinico di queste informazioni è ancora in uno stadio iniziale, nondimeno, i dati disponibili ci mettono in grado di avanzare proposte concrete per ulteriori ricerche sia nell'animale con metodi neuroanatomici e neurochimici sia nell'uomo per sviluppare criteri di diagnosi e valutazioni di terapie.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Miller B.A., Galanter E., Pribram K.H.: *Plans and the Structure of Behavior*. New York, Henry Holt & Co. Inc., 1960.
- 2) Buss A.H., Lang P.J.: *Psychological Deficit in Schizophrenia: I. Affect, Reinforcement, and Concept Attainment*. *J. Abnorm. Psychol.* 70: 2-24, 1965.
- 3) Cromwell R.L. et al.: *Reaction Time, Locus Control, Choice Behavior, and Descriptions of Parental Behavior in Schizophrenic and Normal Subjects*. *J. Personality* 29: 363-379, 1961.
- 4) Papakostopoulos D.: *Electrical activity of the brain associated with skilled performance*. In D.A. Otto (ed.), *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research*. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, office of Research and Development, 1978, pp. 134-137.
- 5) Kornhuber H.H., Deecke L.: *Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale*. *Pflügers Archivs Ges. Physiology* 284: 1-17, 1965.
- 6) Vaughan Jr. G.H., Costa L.D., Ritter W.: *Topography of the human motor cortex potential*. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 25: 1-10, 1968.
- 7) Boschert J., Deecke L.: *Cerebral potentials preceding voluntary toe, knee and hip movements and their vectors in human precentral gyrus*. *Brain Research, Amsterdam* 376: 175-179, 1986.
- 8) Popper K.R., Eccles J.C.: *The self and its brain*. Springer international, 1977.
- 9) Chiarenza G.A., Papakostopoulos D., Grioni A.G., Tengattini M.B., Mascellani P., Guareschi-Cazzullo A.: *Movement-Related Brain Macropotentials during a Motor Perceptual Task in Dyslexic-Dysgraphic Children*. In W.C. McCallum, R. Zappoli, F. Denoth (eds.), *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-Related Potentials*. (EEG Suppl. 38). Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1986, pp. 489-491.
- 10) Chiarenza G.A., Papakostopoulos D., Grioni A., Tengattini M.B., Ganguzza D., Mascellani P., Guareschi-Cazzullo A., Cazzullo C.L.: *Neurophysiological evaluation of motor-perceptual function in Down's syndrome subjects by Movement Related Brain Macropotentials*. In C. Morocutti, P.A. Rizzo (eds.), *Evoked Potentials. Neurophysiological and Clinical Aspects*. Amsterdam, Elsevier, 1985b, pp. 409-418.
- 11) Deecke L., Englitz H.G., Kornhuber H.H., Schmitt G.: *Cerebral potentials preceding voluntary movement in patients with bilateral or unilateral Parkinson akinesia*. In J.E. Desmedt (ed.), *Attention, voluntary contraction and event related cerebral potentials*. *Progress in Clinical Neurophysiology* vol. 1, Basel, Karger, 1977, pp. 151-163.
- 12) Cazzullo C.L., Pezzani M.B., Chiarenza G.A.: *Preliminary observations of the Movement-related brain macropotentials in early schizophrenia*. *Istituto Lombardo (Rend. Sc.) B122*: 135-148, 1988.
- 13) Treisman A.M., Gelade G.: *A feature-integration theory of attention*. *Cognitive psychology* 12: 97-136, 1980.
- 14) Marczyński T.J.: *Neurochemical mechanisms in the genesis of slow potentials: a review and some clinical implications*. In D.A. Otto (ed.), *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 1978, pp. 25-35.
- 15) Papakostopoulos D.: *A no stimulus, no response, event-related potential of the human cortex*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 48: 622-638, 1980.
- 16) Chiarenza G.A., Papakostopoulos D., Dini M., Cazzullo C.L.: *Neurophysiological Correlator of Psychomotor Activity in Chronic Schizophrenics*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 61: 218-228, 1985a.
- 17) Livezey G.T., Marczyński T.J., Isaac L.: *Enduring effects of prenatal diazepam on the behavior, EEG and brain receptors of the adult cat progeny*. *Neurotoxicology* 7: 319-333, 1986.
- 18) Reynolds G.P., Warner C.E.: *Amino acid neurotransmitters deficits in adult Down's syndrome brain tissue*. *Neuroscience letters* 94: 224-227, 1988.