



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Biomedicina e Neuroscienze  
Indirizzo in: Disturbi del Comportamento e Neuroscienze  
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche  
SSD: MED/25

## STUDIO DEI DEFICIT NEUROCOGNITIVI COME PREDITTORI DELLA VULNERABILITÀ FAMILIARE IN SOGGETTI AL FIRST-EPISODE DEL DISTURBO PSICOTICO (FEP)

IL DOTTORE  
CROCETTARACHELE SARTORIO

IL COORDINATORE  
CH.MO PROF. GIOVANNI ZUMMO

IL TUTOR  
CH.MO PROF. DANIELE LA BARBERA

CICLO XXV  
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

---

DOTTORATO



# Indice

---

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>pag. 3</b>
---------------------	---------------

## **CAPITOLO I – LA SCHIZOFRENIA**

<b>1.1 Cenni storici</b>	<b>pag. 7</b>
<b>1.2 Epidemiologia</b>	<b>pag. 9</b>
<b>1.3 Etiologia</b>	<b>pag. 10</b>
<b>1.4 Quadro clinico</b>	<b>pag. 13</b>
<b>1.5 Diagnosi</b>	<b>pag. 16</b>
<b>1.6 Trattamento</b>	<b>pag. 17</b>

## **CAPITOLO II – DEFICIT COGNITIVI E ASSESSMENT NEUROPSICOLOGICO**

<b>2.1 Valutazione dell'Intelligenza</b>	<b>pag. 20</b>
<b>2.2 Valutazione dell'Attenzione</b>	<b>pag. 21</b>
<b>2.3 Valutazione della Memoria</b>	<b>pag. 23</b>
<b>2.4 Valutazione delle Funzioni Esecutive</b>	<b>pag. 26</b>
<b>2.5 Valutazione del Linguaggio</b>	<b>pag. 27</b>

## **CAPITOLO III – PROGETTO DI RICERCA: STUDIO DEI DEFICIT NEUROCOGNITIVI COME PREDITTORI DELLA VULNERABILITÀ FAMILIARE IN SOGGETTI AL *FIRST-EPISODE* DEL DISTURBO PSICOTICO (FEP)**

<b>3.1 Introduzione</b>	<b>pag. 28</b>
<b>3.2 Obiettivo</b>	<b>pag. 29</b>
<b>3.3 Metodologia</b>	<b>pag. 30</b>
<b>3.3.1 Soggetti</b>	<b>pag. 30</b>
<b>3.3.2 Strumenti</b>	<b>pag. 32</b>
<b>3.3.3 Procedure</b>	<b>pag. 34</b>
<b>3.4 Risultati</b>	<b>pag. 35</b>
<b>3.5 Conclusioni</b>	<b>pag. 39</b>

<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>pag. 40</b>
---------------------	----------------

---

## INTRODUZIONE

Il progetto di ricerca nasce da un antico interesse verso i disturbi schizofrenici da un lato, e la neuropsicologia dall'altro, che mi ha condotto ad approfondire meglio tale ambito e a scontrarmi con una letteratura scientifica carente, e spesso dai pareri contrastanti, rispetto al ruolo giocato dai deficit cognitivi nei suddetti disturbi. Benchè l'importanza del funzionamento cognitivo nella schizofrenia fosse stata riconosciuta fin da quando Emil Kraepelin propose di utilizzare il termine *dementia praecox*, differenziandola da quella di Alzheimer e sottolineandone l'esordio più precoce ed il progressivo deterioramento mentale (Kraepelin, 1896), l'ipotesi secondo cui le disfunzioni cognitive potessero costituire un aspetto primario ebbe scarso credito.

Per anni, i deficit cognitivi vennero considerati come aspetti riconducibili alla scarsa motivazione, secondari ai disturbi del pensiero e alle allucinazioni, come effetti iatrogeni dell'istituzionalizzazione o menomazione funzionale conseguente ai sintomi positivi (Gold et al., 2002).

Tale disinteresse fu anche alimentato dall'avvento di farmaci in grado di trattare efficacemente la maggior parte dei suoi sintomi che fece distogliere del tutto l'attenzione dalla cognizione spostando il focus sui sintomi positivi della malattia. Tuttavia, al termine del XX secolo, si ebbe una ripresa dell'interesse per la neuropsicologia. In un'epoca nella quale i metodi di indagine neurologica in vivo si limitavano a procedure invasive e di ristretto valore diagnostico, come la pneumoencefalografia, l'esecuzione di "batterie" di test neuropsicologici si affermò come metodo economico e relativamente sensibile per l'individuazione di segni di "organicità" in pazienti psichiatrici, nello specifico dei pazienti con diagnosi di schizofrenia (Cappa, 1999).

Questo interesse venne in parte stimolato anche dal fatto che ci si rese conto che i deficit cognitivi fossero responsabili dei deficit funzionali, a loro volta, considerati come la principale causa della disabilità e dei costi indiretti della malattia (Sharma, et al., 2000).

Per anni, le ricerche sui disturbi psicotici hanno costituito un'impresa votata all'insuccesso. Il riconoscimento dell'esistenza di un rapporto significativo tra de-

---

ficit cognitivi e funzionali e la possibilità di considerare i deficit cognitivi come la chiave per capire quelli funzionali, ha aperto nuove prospettive nel trattamento e nell'*outcome* della terapia con i pazienti psicotici.

Nel corso degli anni '80, è stata formulata l'ipotesi che la schizofrenia rappresentasse una possibile conseguenza a lungo termine di un'anomalia precoce dello sviluppo neuronale. Questo modello ha costituito il punto di partenza per una serie di studi in cui la malattia è stata indagata in una prospettiva neurocognitiva (Gold et al., 2002).

Numerose ricerche hanno messo in risalto come gran parte dei bambini, che successivamente sviluppano una schizofrenia, presentano punteggi molto bassi del QI prima dell'esordio della malattia (Jones et Offord, 1975; Nelson et al., 1990).

A livello neuropsicologico, i soggetti a rischio di psicosi mostrano un QI più basso, deficit di memoria verbale (Velthorst et al., 2010) e visuo-spaziale, presenti già prima del *first-episode* (Brewer et al., 2005). I deficit cognitivi più frequentemente riportati dai pazienti riguardano prevalentemente l'attenzione sostenuta e selettiva, la memoria di lavoro, il linguaggio e le funzioni esecutive.

Sebbene le disfunzioni cognitive siano una caratteristica primaria dei disturbi psicotici, solo recentemente hanno avuto inizio le indagini per individuare quando esordiscono i deficit cognitivi. Ad oggi, infatti, si dispone di pochi dati sul suo andamento durante l'intero decorso della malattia, se subisce o meno un peggioramento in concomitanza di una cronicizzazione del disturbo (Sponheim, 2010) o, ancora, se esiste una differenza di gravità tra un esordio precoce o tardivo ed infine, se e in che termini esiste una differente correlazione tra una schizofrenia a sintomi positivi ed una a sintomi negativi (Villalta-Gil V et al., 2006).

In una meta-analisi delle ricerche riguardanti l'intelligenza di pazienti schizofrenici prima dell'esordio della malattia, Aylward et al. (1984) hanno stabilito che il livello intellettivo di bambini schizofrenici è inferiore a quello osservato nei bambini normali che non sviluppano il disturbo.

In uno studio di coorte in base alla nascita, Jones et al. (1994) hanno dimostrato che i partecipanti, che in seguito hanno sviluppato schizofrenia, prima della malattia mostravano bassi risultati scolastici, ritardo nel raggiungimento dei punti fondamentali dello sviluppo neuromotorio ed anomalie premorbose del linguaggio.

---

In un altro studio di coorte, è stata osservata una piccola, ma significativa, diminuzione delle facoltà intellettive in pazienti schizofrenici prima della comparsa di sintomi psicotici (Crow et al., 1995). Anche David et al. (1997) hanno riferito che un maggior numero di pazienti prima dell'esordio mostrava un basso QI (<96; punteggio medio 90) rispetto ai soggetti non psicotici.

Sulla base di un'analisi di *cluster*, Goldstein e Shemansky (1995) hanno identificato un gruppo di pazienti schizofrenici gravemente alterati dal punto di vista cognitivo, la cui performance cognitiva era indistinguibile da quella dei pazienti dementi. Ancora, Braff et al. (1991) hanno fornito le prove che i pazienti schizofrenici mostravano diffusi deficit neuropsicologici in molte delle aree cognitive.

Tuttavia, in netto contrasto con gli studi che riferiscono deficit cognitivi gravi ed estesi, alcuni studi hanno individuato gruppi di pazienti schizofrenici con un funzionamento cognitivo relativamente alto. Sempre nella stessa ricerca sui *cluster*, Goldstein e Shemansky (1995) sono riusciti ad identificare un gruppo di pazienti con un elevato funzionamento intellettuale.

Svariate possono essere le motivazioni che spiegano le differenze rilevate in letteratura: prima fra tutte potrebbe essere l'inclusione di campioni non rappresentativi e la differente importanza attribuita a specifiche variabili neuropsicologiche; seconda, la non sempre chiara e univoca definizione delle variabili neuropsicologiche da prendere in esame. A tale proposito, interessante e chiarificatore appare lo studio di Weickert et al (2000) condotto su un campione di 117 pazienti schizofrenici cronici ospedalizzati. I risultati di tale studio mostrarono un declino delle capacità intellettive in metà dei pazienti schizofrenici inclusi nel campione; il restante 50% non presentava un declino cognitivo. Tuttavia, un'analisi più dettagliata ha messo in risalto come, sebbene il QI del secondo gruppo non subisca deterioramento, anche i pazienti di questo secondo gruppo presentano deficit nelle funzioni neuropsicologiche, in particolare, nelle funzioni esecutive e nell'attenzione. Questi risultati evidenziano come il declino del quoziente intellettuale non sia universalmente caratteristico, ma che funzioni esecutive e deficit di attenzione possano essere caratteristiche di base della schizofrenia, indipendenti dalle variazioni di QI.

Spostando il focus d'interesse dal declino del QI alla compromissione delle funzioni neuropsicologiche, evidenze sperimentali suggeriscono l'importanza di una

---

maggior attenzione a tale sfera, dato l'impatto che essa ha sulla malattia e sulla qualità della vita del paziente.

In una meta-analisi, Raiji et al. (2009) hanno valutato la relazione tra cognizione ed età di esordio precoce o tardivo della schizofrenia. I risultati di tale studio mostrano come i pazienti con un esordio precoce presentino deficit cognitivi diffusi su quasi tutte le funzioni cognitive (funzione esecutiva, intelligenza, velocità di coordinazione visuo-spaziale e memoria verbale); al contrario, quelli con esordio tardivo hanno alcune funzioni cognitive relativamente preservate, minimi errori in aritmetica, nell'associazione simbolo-numeri, in vocabolario, ma più gravi nelle prove relative all'attenzione, fluenza verbale e coordinazione visuo-spaziale. Inoltre, il modello cognitivo delle persone affette da disturbo psicotico a esordio tardivo suggerisce che i loro deficit sono specifici, piuttosto che solo come risultato di fattori dell'invecchiamento.

Un interessante filone di ricerca, seppur ancora ristretto, è quello che studia la compromissione delle funzioni cognitive come espressione di una vulnerabilità genetica.

All'interno di tale prospettiva, Ma e collaboratori (2007) hanno messo in risalto come alcune abilità neuropsicologiche, in particolare quelle che riguardano la memoria, l'attenzione e le funzioni esecutive, siano alterate sia tra i pazienti psicotici che tra i loro parenti non affetti, implicando che questi deficit siano almeno in parte di origine genetica. I ricercatori hanno esaminato l'attenzione e la velocità di elaborazione delle informazioni, la memoria e l'apprendimento, la funzione verbale, l'abilità visuo-costruttive e le funzioni esecutive in 207 pazienti psicotici al *first-episode*, 322 dei loro parenti di primo grado e 133 controlli. Dei tre gruppi, i pazienti psicotici hanno presentato la performance più scadente a tutti i test neuropsicologici, indice di una vasta gamma di deficit neurocognitivi. Per quanto riguarda i parenti di primo grado, anche il loro rendimento è stato scadente ma di entità più lieve.

In definitiva, le ricerche appena menzionate hanno introdotto un nuovo punto di vista, poco indagato, ma di estrema importanza anche in termini di trattamento e cura, che vede le disfunzioni cognitive come una caratteristica centrale e persistente della malattia che gioca un ruolo di primo piano sia in termini di menomazione che di disabilità psicosociale.

### 1.1 Cenni Storici

Con il termine Schizofrenia – o più correttamente disturbi schizofrenici - si fa riferimento ad una delle più complesse ed impegnative patologie psichiatriche caratterizzata da una globale disintegrazione della vita psichica, alterazione del rapporto con la realtà esterna, impoverimento sul piano cognitivo ed affettivo che si associa ad un scadimento del funzionamento sociale e lavorativo. Il decorso è connotato da fasi di remissioni e riacutizzazioni con un andamento ingravescente che tende per lo più alla cronicizzazione (La Barbera, Varia, 2003).

È una condizione patologica conosciuta e studiata in ogni epoca storica; si ritiene che già Ippocrate ne avesse individuato l'esistenza quando descriveva un quadro di stupidità giovanile che riconduceva ad una dilatazione dei ventricoli cerebrali.

Il primo a compiere un lavoro più sistematizzato, che tenne conto degli studi e conoscenze pregresse sulla Schizofrenia, fu Emil Kraepelin che, nella V Edizione del suo *Textbook of Psychiatry* pubblicato nel 1896, descrisse un gruppo di disturbi, apparentemente eterogenei, ma connotato da un comune processo patologico che aveva inizio in età giovanile e si caratterizzava per un progressivo decadimento di varie funzioni psichiche che esitava in una condizione demenziale (Cassano, 2002). Kraepelin chiamò questa sindrome *dementia praecox* mettendo da un lato in risalto l'importanza ricoperta dal danno a carico delle funzioni cognitive e, dall'altro, la precocità del suo esordio che la differenziava dalla sindrome demenziale descritta da Alzheimer (Kraepelin, 1919).

Inoltre, sulla base delle sue osservazioni, la distinse anche da un'altra sindrome, definita da lui stesso come psicosi maniaco-depressiva, caratterizzata da fasi di melanconia e di eccitamento e senza deterioramento progressivo né esiti in stati terminali. Recuperando i lavori di Hecker e di Kahlbaum, inquadrò in questa sindrome anche l'Ebefrenia e la Catatonia e la forma paranoide da lui stesso descritta (*ibidem*).

Tuttavia, il lavoro compiuto da Kraepelin possedeva dei limiti intrinseci, di cui lo stesso Autore era consapevole, che saranno superati da Eugen Bleuler. Nella sua monografia del 1911, Bleuler evidenziava che non tutti i pazienti esordivano in età precoce, né tantomeno esitavano in deterioramento. Coniò il termine “Schizofrenia” – dal greche *schizein* (σχίζειν, “dividere”) e *phrēn* (φρήν, φρεν, “mente”),

## Capitolo I: La Schizofrenia

---

letteralmente scissione della mente – per mettere in primo piano l’alterazione del processo di associazione e distinse i sintomi in fondamentali e accessori (Bleuler, 1950). Tra i primi individuò: la disorganizzazione del pensiero, le alterazioni dell’affettività, l’autismo e l’ambivalenza; mentre tra i secondi, che a suo avviso non era necessariamente presenti in ogni caso, elencò i deliri, le allucinazioni, le variazioni dell’umore, le alterazioni dello stato di coscienza e le manifestazioni catatoniche. Dalla dimensione del deterioramento cognitivo enfatizzata da Kraepelin, l’attenzione con Bleuler si spostò maggiormente sulla dissociazione dell’unità mentale e delle differenti funzioni psichiche.

Dopo Bleuler, molti altri Autori si sono interrogati sulla questione della sintomatologia schizofrenica.

Un contributo molto interessante ed originale – si potrebbe anche dire antesignano del modello psicosomatico – è quello fornito da Carl Gustav Jung. Egli fu il primo ad approfondire la dimensione psicologica, formulando un’ipotesi “tossica” secondo cui un fattore psicologico poteva fungere da catalizzatore di una catena di eventi – di natura sia somatica che psichica – che poteva determinare la comparsa della malattia. Nello specifico, ipotizzava che la presenza di tensioni emotive molto intense, riconducibili a conflitti inconsci, poteva dare origine alla formazione di un fattore tossico che, agendo sul SNC, innescava la sintomatologia psicotica (Jung, 1907). L’Autore, inoltre, cercò anche di dare una spiegazione psicologica alla sintomatologia florida. In particolare, affermò che deliri e allucinazioni fosse riconducibili ad una alterazione del rapporto tra conscio e inconscio per cui il secondo prevaricherebbe sul primo. Ciò, a suo avviso, spiegherebbe come mai i contenuti deliranti azzerano completamente la dimensione individuale, soggettiva, facendo predominare una dimensione collettiva che porta alla depersonalizzazione: l’individuo scompare a favore di una dimensione collettiva patologica e distorta (*ibidem*).

Un altro importante contributo è quello di Schneider (1965) che, sulla falsa riga di Bleuler, invertendo però il grado di importanza, individuò sintomi di primo ordine (eco del pensiero, voci sotto forma di discorsi, voci che commentano gli atti, esperienze di influenzamento somatico, furto ed influenzamento del pensiero, diffusione del pensiero, influenzamento psichico e percezione delirante) e secondo or-



dine (altri disturbi psicosensoriali, intuizioni deliranti, perplessità, alterazioni dell'umore in senso euforico e depressivo, appiattimento affettivo).

Un altro tentativo di riordino è stato compiuto da Crow e Andreasen (1987) che distinsero due tipi di schizofrenia: quella di primo tipo con prevalenza di sintomi positivi, caratterizzata da un esordio acuto, buona prognosi, buona risposta ai farmaci, scarso deterioramento; quella di secondo tipo dove prevalgono sintomi negativi, esordio lento e subdolo, cattiva prognosi, scarsa risposta ai farmaci e presenza di deterioramento cognitivo.

Nonostante sia passato più di un secolo dagli studi di Kraepelin e Bleuler, i loro criteri di identificazione dei disturbi schizofrenici si sono mantenuti praticamente invariati in tutte le scuole psichiatriche che si sono occupate del problema della nosografia. Anche il DSM-5, il più recente sistema di classificazione e di diagnosi dei disturbi mentali, riprende, in pratica, i criteri originali di Kraepelin.

### 1.2 Epidemiologia

Le sindromi schizofreniche sono annoverate tra le prime dieci cause di disabilità a lungo termine che compromettono gravemente l'attività psichica, la sfera emotiva, le interazioni sociali e la percezione di sé.

I dati epidemiologici di prevalenza e incidenza sono spesso discordanti per diverse ragioni, prima fra le quali la non uniformità dei criteri diagnostici utilizzati. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'incidenza è di 15-25 casi per anno per 100.000 abitanti, mentre la prevalenza varia tra lo 0.6 e 0.8% (La Barbera, Varia 2003).

L'incidenza è maggiore nel nord Europa rispetto ai paesi mediterranei; infatti, l'incidenza delle nostre aree urbane è pari a quella delle zone rurali del nord. Il tasso di incidenza è significativamente più elevato nel sesso maschile rispetto a quello femminile con un rapporto maschi/femmine pari a 1,4. Tra i due sessi è possibile riscontrare una differenza rilevante anche in termini di età di esordio: mentre tra gli uomini si riscontra un esordio più precoce che si colloca tra i 15-25 anni, tra le donne è più tardivo, tra i 25-35 anni (McGrath et al., 2008).

Per quanto riguarda lo stato civile, si riscontra una maggiore frequenza tra i soggetti non coniugati; inoltre, emerge anche una tendenza ad una bassa generatività rispetto alla popolazione generale che però non giustifica la persistenza di tassi di prevalenza ed incidenza stabili nel tempo. Tale dato invita a riflettere sul ruolo giocato dalla componente genetica che, sebbene sia una variabile determinante, non può essere letta secondo una logica di trasmissione mendeliana lineare, ma più riconducibile a mutazioni genetiche, espressione di una vulnerabilità di base che, per diventare patologia, deve interagire con altri fattori di ordine psicologico e/o ambientale. L'interazione tra la componente genetica e i fattori ambientali è fondamentale per lo sviluppo delle sindromi schizofreniche (McDonald, Murray, 2000).

### 1.3 Etiopatogenesi

Nell'ultimo secolo si sono intensificati gli studi per meglio comprendere i fattori etiologici della schizofrenia, abbracciando differenti ambiti che vanno dalla genetica, biologia, al neurosviluppo, fino a quello ambientale.

#### *Fattori genetici*

Numerosi studi mettono in risalto come la componente genetica ricopra un ruolo essenziale nell'etiologia della schizofrenia. Attualmente sono stati identificati 62 geni di suscettibilità per la schizofrenia; tra quelli definiti "forti", vengono annoverati il gene NRG1 sul cromosoma 8, i geni AKT1, DISC1, ZNF, il gene DTNBF1 sul cromosoma 6 e il gene COMT sul cromosoma 22 (Catecol-O-Metil-Transefrasi) che metabolizza la dopamina. Rispetto a quest'ultimo gene, si è visto che la semplice sostituzione di un aminoacido cambia la velocità di inattivazione della dopamina a livello intersinaptico. In particolare, il genotipo Val-Val, rispetto al Met-Met, comporterebbe una maggiore inattivazione della dopamina che si assocerebbe ad una compromissione funzionale della corteccia pre-frontale (Glatt et al., 2003).

Studi epidemiologici hanno dimostrato come nelle famiglie di schizofrenici, l'incidenza del disturbo sia in rapporto diretto con il livello di consanguineità. Tra

## Capitolo I: La Schizofrenia

---

i familiari dei pazienti schizofrenici, il rischio di sviluppare anch'essi la malattia è 5-10 volte superiore alla popolazione generale e si riduce progressivamente con il diminuire del grado di parentela (Tsuang et al., 1980).

Diverse ricerche sui gemelli hanno evidenziato tassi di concordanza pari al 50-60% tra i monozigoti e significativamente più bassa, del 10-15%, tra i dizigoti, in accordo con la proporzione di geni comuni (Sullivan et al., 2003).

Questi dati, pur mettendo in risalto l'assetto genetico, dall'altro lato ne svelano il limite e parzialità, inducendo a volgere lo sguardo verso la componente ambientale.

### Fattori biologici

Risalgono agli anni '50 i primi studi condotti sulla fisiopatologia dei neurotrasmettitori. La prima ipotesi biochimica, meglio conosciuta come "ipotesi dopaminergica", riconduce il disturbo ad una iperattività dopaminergica nel cervello, comprovata dal fatto che i farmaci antipsicotici, efficaci soprattutto sui sintomi positivi, hanno un'azione inibitoria sui circuiti cerebrali regolati dalla dopamina, specificatamente, sui D2 (Howes e Kapur 2009).

Tuttavia, è dimostrato che gli antipsicotici tipici occupano il 78% dei recettori D2, mentre quelli atipici ne occupano soltanto il 48%. Per tale ragione, si sta cominciando a prendere in considerazione anche il coinvolgimento di altri neurotrasmettitori quali la serotonina e, soprattutto, i recettori 5-HT<sub>2</sub> inibitori. Esiste, infatti, tra i ricercatori un certo accordo sul riscontro dell'aumento di 5-HT nel sangue e nelle piastrine in pazienti con schizofrenia cronica (Remington 2008).

### Fattori neuro-anatomici e neuro-funzionali

L'utilizzo di avanzate tecniche di *neuro-imaging* (TC, RMN, PET, SPECT) ha permesso di dimostrare la presenza di anomalie cerebrali anatomiche e metaboliche di alcune strutture limbiche, dei lobi frontali ed in particolare della corteccia prefrontale e dei gangli della base.

Nello specifico, la TC ha evidenziato un aumento della dimensione dei ventricoli che si associa ad un allargamento dei solchi cerebrali e all'atrofia cerebellare. La RMN, inoltre, ha permesso di rilevare la riduzione volumetrica dell'amigdala,

dell'ippocampo e del giro para-ippocampale, così come ha permesso di dimostrare, talvolta, una riduzione nella dimensione dei lobi frontali (Wright et al. 2000).

### Fattori pre e perinatili

Tra i pazienti è abbastanza frequente riscontrare storie di complicanze ostetriche quali distacco di placenta, ritardo di crescita intrauterina o sequele al parto che si accompagnano spesso ad ipossia cerebrale e riduzioni significative della corteccia. Ancora, altri studi hanno riscontrato un picco di nascite di soggetti schizofrenici alla fine della stagione invernale o inizio della primavera, compatibile con un'esposizione alle pandemie influenzali nel terzo-sesto mese di gestazione, che suggerisce un legame tra il virus influenzale e lo sviluppo di schizofrenia nell'età adulta (Castle, Gill 1992).

### Fattori ambientali

Gli studi epidemiologici hanno anche evidenziato la presenza nella storia dei pazienti schizofrenici di esposizione ad eventi stressanti quali traumi di varia natura (abusi fisici, sessuali, essere stato vittima di bullismo), condizioni di *neglect* (Myin-Germeys, Van Os, 2007), o di abuso di sostanze, principalmente cannabinoidi, (Caspi et al., 2005), o vivere in un ambiente urbano svantaggiato che aumentano il rischio di sviluppare la patologia.

Lo svantaggio sociale, che riguardare sia l'età infantile – perdita o separazione di uno dei genitori, numerosi cambi di residenza, morte di un genitore, o vivere per un periodo prolungato lontano dai genitori – che quella adulta – solitudine o mancanza di lavoro – può contribuire in maniera diretta o indiretta allo sviluppo della psicosi (Stilo et al., 2010).

Il rischio di uso di sostanze nei pazienti con schizofrenia sembra essere di 4,6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale degli Stati Uniti (Regier et al., 1990). In particolare, è la cannabis ad essere tra le sostanze psicoattive quella eletta. L'effetto psicotizzante è più forte in quei soggetti geneticamente predisposti (23,8%) rispetto a quelli non predisposti (5,6%) (Henquet et, 2009)

Da quanto detto finora, emerge come nel panorama attuale vi sia un accordo nell'adottare una logica multifattoriale di interazione gene-ambiente (GxE) che permette di cogliere meglio la complessità dell'etiopatogenesi e del quadro clinico

e di costruire modelli integrativi che prevedano interventi mirati alla prevenzione e riabilitazione (Sullivan et al., 2003).

### 1.4 Quadro clinico

I disturbi schizofrenici sono caratterizzati da una costellazione di sintomi con un'ampia variabilità sia interindividuale che nel decorso stesso di un singolo individuo. La caratteristica essenziale è la mancanza di coesione tra le diverse funzioni psichiche – coscienza, attenzione, percezione, memoria, pensiero e affettività – la perdita della loro coordinazione ed integrazione (La Barbera, Varia, 2003). Tale dissociazione rende indefiniti e sfumati i confini tra soggettività e mondo esterno, portando il soggetto a sviluppare una profonda angoscia e a rifugiarsi nell'isolamento autistico.

L'esordio si verifica per lo più nell'adolescenza/età giovanile e può manifestarsi sotto forma di chiusura relazionale, peggioramento del rendimento scolastico o lavorativo e una progressiva perdita d'interesse per le attività che si svolgevano quotidianamente. A tale corteo sintomatologico possono aggiungersi anche: bizzarre comportamentali, che da sfumate diventano sempre più accentuate; distorsioni della funzione ideativa, che può diventare tangenziale, connotata da spunti persecutori; scolorimento della vita affettiva, appiattimento della risposta emotivo-affettiva, incongruenza ideo-affettiva ed elevata ansia.

La comparsa di tale sintomatologia può essere lenta e progressiva o, in una percentuale minore, brusca ed improvvisa, determinando una condizione di rottura psicotica – *breack-down* – che è spesso preceduta da una condizione pre-delirante durante la quale il paziente avverte una sorta di presentimento che qualcosa di terribile possa accadere a lui o alla sua famiglia.

Il decorso è estremamente variabile; è frequentemente caratterizzato dall'alternanza di periodi di remissione, di durata minori o maggiori a sei mesi, e di riacutizzazioni dopo le quali l'adattamento globale sarà inferiore rispetto al periodo che precede la crisi. Inoltre, molto spesso durante la successiva fase di remissione, può comparire, una condizione depressiva connessa ad una sorta di sensazione di "svuotamento" che il paziente prova sia nei confronti della mancanza

## Capitolo I: La Schizofrenia

---

della sintomatologia florida – delirio, allucinazioni – che, soprattutto, della carica affettiva ad essa associata (*ibidem*).

Data l'ampiezza ed eterogeneità della sintomatologia, sono stati condotti degli studi con l'intento di provare a sistematizzare quanto più possibile tale complessità. Sufficientemente esaustivo appare l'approccio diagnostico dimensionale che mira a raggruppare il corteo sintomatologico in tre principali dimensioni: disorganizzazione/cognitiva; negativa/impoverimento ideomotorio; positiva/di trasformazione della realtà (Brugnoli et al., 2008).

Il fattore disorganizzazione comprende tutte quelle manifestazioni che sono espressione di una destrutturazione della comunicazione verbale e non verbale. Il concetto di disorganizzazione attiene ad un distacco, disconnessione, del pensiero dall'esperienza. Il primo a parlarne fu Bleuler che le aveva attribuito un ruolo centrale, mettendo in risalto le alterazioni formali del pensiero. Tale sindrome è costituita da: comportamenti bizzarri (incongrui e privi di senso rispetto al contesto in cui accadono), disturbi formali del pensiero (discontinuità del flusso ideativo e incomprendibilità dei nessi associativi), incongruità affettiva (dissonanza tra comunicazione verbale e non verbale). Spesso il paziente può presentare alterazioni del linguaggio che vanno dall'alogia alla povertà del contenuto, difficoltà grammaticali, semantiche e di comprensione, concretismo e conseguente perdita della capacità d'astrarre, interruzione o aumento dei tempi di latenza nel fornire le risposte. In maniera più generale, si può dire che il soggetto schizofrenico presenta una diffusa alterazione cognitiva che gli impedisce di recepire ed elaborare in maniera adeguata gli stimoli sia interni che esterni e di conseguenza di formulare delle risposte congrue.

La dimensione negativa riguarda principalmente le componenti della sfera affettiva: volizione, sfera emotiva, funzionamento sociale, comunicazione verbale e non verbale, psicomotricità.

Il paziente può spesso apparire indifferente di fronte alla maggioranza delle situazioni esterne, privo di sentimenti ed emozioni (apatia); presentare una riduzione nell'intraprendere attività finalizzate quali la cura della persona e delle relazioni sociali (asocialità), scarsa progettualità (afinalismo); avere una ridotta capacità

## Capitolo I: La Schizofrenia

---

decisionale (abulia) associata ad un'alterazione della percezione ed espressione delle emozioni (anedonia); scarso contatto visivo con alterazione della gestualità e della mimica (rallentamento psicomotorio). Quanto più marcata è la presenza dei sintomi che compongono la dimensione negativa, maggiore sarà la compromissione del funzionamento sociale-lavorativo ed il rischio di cronicizzazione.

La dimensione positiva comprende i disturbi che rientrano nella sintomatologia florida (deliri e allucinazioni), ampiamente descritta dalla nosografia classica.

I deliri sono un disturbo del contenuto del pensiero che consiste in una credenza falsa e imm modificabile che, nonostante la sua infondatezza, non può essere negoziata e/o confutata. I deliri patognomonic della schizofrenia sono quelli a contenuto persecutorio, di riferimento e influenzamento. Si fondano per lo più sulla loro natura bizzarra; quelli più frequenti riguardano la trasmissione o furto del pensiero, il controllo della volontà mediante forze aliene o comunque estranee che si sono immesse nella testa (Pancheri, 2007).

Le allucinazioni sono disturbi qualitativi della funzione percettiva caratterizzati dalla percezione di un oggetto in assenza di uno stimolo corrispondente, mancanza di critica, idoneità sensoriale e possibilità che attivino dei comportamenti consequenziali. Quelle patognomonic della schizofrenia sono le uditive e frequentemente sono strettamente legate all'esperienza delirante. Quelle più comuni, inserite da Schneider tra i sintomi di primo rango perché di primaria importanza per la diagnosi e comprensione della schizofrenia, sono l'eco del pensiero, ripetizione ad alta voce del proprio pensiero, voci che discutono tra di loro riferendosi al paziente (*ibidem*).

Nonostante le allucinazioni rappresentino una componente essenziale del disturbo che interferisce significativamente con la qualità della vita, il paziente tende a non dividerlo, o a dividerlo solo parzialmente, con il medico e le altre figure delle professioni d'aiuto.

Sebbene sia i deliri che le allucinazioni siano tra i sintomi che possono scomparire durante il decorso della malattia, sono dall'altro lato anche quelli che creano maggiori problemi in termini di consenso sociale e accettazione pubblica, attivando processi di stigmatizzazione della patologia ed esclusione del malato.

### 1.5 Diagnosi

Per formulare diagnosi di schizofrenia secondo il DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

A. Due o più dei seguenti sintomi, presenti per una parte di tempo significativa durante il periodo di un mese. Almeno uno deve essere 1, 2, o 3:

1. deliri;
2. allucinazioni;
3. eloquio disorganizzato;
4. comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico;
5. sintomi negativi.

B. Per una significativa parte del tempo, il livello di funzionamento sociale, lavorativo, è marcatamente al di sotto di quello raggiunto prima dell'esordio.

C. Segni continuativi del disturbo sono presenti per almeno 6 mesi, che includono almeno 1 mese di sintomi del criterio A insieme a sintomi prodromici o residui.

D. Sono stati esclusi il disturbo schizoaffettivo, depressivo, e bipolare con caratteristiche psicotiche.

E. Il disturbo non è meglio attribuibile agli effetti di uso di sostanze, condizione medica generale o altro disturbo mentale.

F. Se c'è una storia di disturbo dello spettro autistico o disturbo della comunicazione, la diagnosi viene posta solo se deliri e allucinazioni sono presenti per almeno un mese.

Specificare se:

- 1) Primo episodio in fase acuta;
- 2) Primo episodio in remissione parziale;
- 3) Primo episodio in remissione completa;
- 4) Episodi multipli attualmente in fase acuta;
- 5) Episodi multipli in remissione parziale;
- 6) Episodi multipli in remissione completa;
- 7) Continuo;
- 8) Non specificato;



9) Con catatonia.

### 1.6 Trattamento

Il trattamento dei Disturbi Schizofrenici comprende differenti interventi che devono essere integrati tra di loro al fine di fornire una risposta più efficace per un disturbo multideterminato. Da un punto di vista farmacoterapico, i farmaci d'elezione sono gli antipsicotici. Risale al 1952 la sintesi del primo neurolettico – la clorpromazina – dotato di azione deliriolitica, anti-allucinatoria e sedativa. La successiva sintesi di nuove molecole, si fonda sull'ipotesi di una correlazione diretta tra l'efficacia antipsicotica e l'azione di blocco dei recettori post-sinaptici della dopamina. Tuttavia, i primi antipsicotici, oltre ad avere un'azione antidopaminergica mirata a ridurre i sintomi produttivi, determinavano anche effetti extra-piramidali, quali distonia, discinesia e acatisia (derivati dall'influenza dei neurolettici sull'attività del sistema nigro-striatale) e quadri di devitalizzazione del paziente con aggravamento dei sintomi negativi. Oggi, si dispone anche di antipsicotici di nuova generazione, detti atipici, che, pur mantenendo l'azione anti-dopaminergica, hanno anche un'azione sui recettori 5HT<sub>2</sub>-inibitori. Tale azione determina un aumento dell'attività dopaminergica cerebrale corticale con una conseguente riduzione dei sintomi negativi e una minore comparsa degli effetti collaterali extra-piramidali (Leucht et al. 2009). La scelta del tipo di antipsicotico dipenderà dalla sintomatologia in atto; per il trattamento della fase acuta, sarà indicato l'utilizzo di neurolettici tipici (aloperidolo da solo o in associazione con clorpromazina), mentre il trattamento della fase di stato viene prevalentemente effettuato con antipsicotici atipici (clozapina, risperidone, olanzapina). Esistono sul mercato neurolettici tipici, ad azione prolungata e a lento rilascio, che possono essere somministrati per via intra-muscolare *una tantum* e che forniscono una copertura farmacologica anche mensile. Nel trattamento psico-farmacologico, infine, sono utilizzati anche dei tranquillanti minori per ridurre le manifestazioni di ansia e di insonnia. Tuttavia, oggi si ritiene che il trattamento non possa prescindere da interventi psicoterapeutici individuali, soprattutto indirizzati a sostenere la relazione terapeutica e a favorirne la continuità. Il metodo IPT (terapia psicologica in-

## Capitolo I: La Schizofrenia

---

tegrata), elaborato da Hans Brenner alla fine degli anni '80, rappresenta un elemento interessante nei percorsi riabilitativo-terapeutici orientati al trattamento del paziente grave (Giobbio et al., 2013). In primo luogo, il metodo propone di intervenire sui deficit cognitivi, prima di quelli comportamentali. In secondo luogo, il metodo fa riferimento alle conoscenze attuali sulla natura del disturbo schizofrenico e sui fondamenti neuro-biologici del deficit cognitivo. Il metodo, inoltre, discretamente strutturato e guidato, appare facilmente applicabile nei servizi psichiatrici, in quanto si propone anche come parte integrante di un intervento comprensivo di una farmaco-terapia. Nel metodo IPT, la terapia cognitiva svolge un ruolo determinante. Quest'ultima ha lo scopo di sviluppare e rinforzare le abilità di pensiero e rappresentazione della mente dell'altro, tenendo conto delle caratteristiche psicopatologiche della Schizofrenia. La Terapia Psicologica Integrata è costituita da cinque programmi:

- differenziazione cognitiva;
- percezione sociale;
- comunicazione verbale;
- abilità sociali;
- soluzione dei problemi inter-personali.

I primi livelli si occupano dell'apprendimento guidato delle funzioni cognitive di base alterate, mentre gli *step* successivi costituiscono un *training* di abilità sociali e di *problem solving*. Ogni sotto-programma è concepito in modo tale che le richieste poste al partecipante e al gruppo aumentino gradualmente di difficoltà. Accanto all'intervento psico-terapeutico integrato, infine, sono previsti programmi di *social skills training* per favorire l'acquisizione di abilità sociali, il recupero e il miglioramento di queste ultime.

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

Sebbene Kraepelin e Bleuler più di un secolo fa avessero sottolineato l'importanza di studiare la dimensione cognitiva per meglio comprendere i disturbi schizofrenici; il loro lavoro non è mai stato tenuto in adeguata considerazione. Per quanto riguarda Kraepelin, oltre ad avere messo in evidenza la presenza di un globale declino cognitivo – parzialmente confutato da Bleuler – elaborò una sofisticata descrizione dei differenti sottotipi di disturbi dell'attenzione presenti nella schizofrenia. Tuttavia i maggiori meriti vanno a Bleuler; egli ipotizzò che alterazioni di funzioni cognitive elementari fossero alla base dei disturbi del pensiero. Come Kraepelin mise in risalto il ruolo primario giocato dall'attenzione ed affermò che sintomi quali il ritiro sociale e la scarsa responsività agli stimoli dell'ambiente esterno fossero da mettere in relazione a disturbi dell'attenzione di tipo passiva (Bleuler, 1950).

Negli ultimi 50 anni, le ricerche sulle funzioni neurocognitive della schizofrenia sono state svolte prevalentemente da due orientamenti: quello della neuropsicologia e della psicologia sperimentale.

Il primo filone si è maggiormente focalizzato sulla ricerca di elementi che dimostrassero da un lato la centralità dei deficit cognitivi e della loro indipendenza dalla sintomatologia psicotica, dall'altro, il loro essere espressione di una vulnerabilità genetica. Quest'ultimo aspetto è stato supportato mediante studi condotti su i familiari sani dei pazienti schizofrenici che hanno rivelato la presenza nei familiari di primo grado di deficit cognitivi che riguardano gli stessi domini dei loro congiunti malati, ma che hanno un'intensità più lieve e non invalidante (Cannon et al., 1995).

Il secondo, invece, ha dato maggiore rilevanza all'individuazione e comprensione della natura dei deficit cognitivi, distinguendo quelli che sono parte integrante del disturbo, da quelli che invece sono il risultato di altri fattori.

Attualmente, vi è accordo tra i ricercatori nel considerare i deficit cognitivi come una caratteristica primaria e non una sequela della sintomatologia positiva, la cui presenza è riscontrabile in tutti i pazienti schizofrenici con differenti livelli di gravità. I deficit cognitivi insorgono precocemente, molto spesso prima dell'esordio conclamato del disturbo, indicando quindi una predisposizione allo sviluppo della patologia stessa (Gold et al., 2002).

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

Essi vengono, ad oggi, considerati il nucleo centrale e persistente della patologia schizofrenica, con un ruolo maggiore rispetto ai sintomi psicotici in senso stretto. Non a caso la disfunzione cognitiva è risultata il principale elemento di disabilità dei pazienti schizofrenici che ha un notevole impatto sulla loro qualità di vita e il più valido predittore dell'*outcome* funzionale a lungo termine (Revheim, 2006).

La ricerca, inoltre, si sta indirizzando sempre più verso la concezione dei deficit cognitivi come marker altamente specifici di vulnerabilità.

Sebbene sia sostanzialmente impossibile valutare in maniera attendibile il profilo cognitivo di un paziente fortemente produttivo sul piano psicotico, è stata evidenziata una maggiore correlazione tra sintomi negativi e deficit cognitivi rispetto ai sintomi positivi, anche se, nella maggior parte dei pazienti, la fluttuazione dei sintomi non sembra influenzare in maniera significativa le performance cognitive (Dominguez et al., 2009).

Oltre ad una riduzione delle funzioni intellettive generali, le aree più marcatamente deteriorate sono: l'attenzione – con una maggiore compromissione della componente selettiva, l'attenzione sostenuta, lo *span* di attenzione, lo *shift* dell'attenzione ed i meccanismi preattentivi – la funzionalità mnestica – con un maggiore coinvolgimento dell'ambito della memoria episodica, della memoria verbale e di quella di lavoro – le funzioni esecutive, il linguaggio e la percezione visuo-spaziale.

### **2.1 Valutazione dell'Intelligenza**

Con il termine intelligenza si fa riferimento al funzionamento cognitivo globale che comunemente viene anche identificato come *QI* – quoziente intellettivo – che viene misurato attraverso delle scale multifattoriali che non danno indicazioni su specifiche funzioni cognitive, ma sull'andamento generale. Diverse ricerche hanno evidenziato come la maggior parte dei pazienti presenti un *QI* basso già prima ancora di sviluppare la patologia e che durante il decorso può subire un ulteriore peggioramento. Lo strumento maggiormente impiegato per la valutazione dell'intelligenza è la *WAIS-R*.

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

La *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised* (WAIS-R) è composta da undici subtest: 6 verbali e 5 di *performance*, un insieme di domande e compiti standardizzati che permettono di valutare le potenzialità, le competenze generali per poter fare delle previsioni sul comportamento intenzionale e pratico. Non valuta le singole abilità, ma le abilità cognitive intese come un'entità multidimensionale e multideterminata. La WAIS-R valuta il livello di intelligenza dell'adulto, confrontandolo con le prestazioni medie ottenute da un gruppo di soggetti che hanno la stessa età dell'esaminato. La scala verbale comprende test di informazione, memoria di cifre, vocabolario, ragionamento aritmetico, comprensione, analogie. La scala di *performance* è costituita da completamento di figure, riordinamento o organizzazione di storie figurate, disegno con cubi, ricostruzioni di oggetti o di figure, associazione di simboli a numeri o simboli numerici. Il test può essere somministrato a soggetti con un *range* di età variabile tra i 16 e i 74 anni. Dopo avere attribuito il punteggio a ciascun item dei *subtest*, si determinano i punti grezzi, i punti ponderati e infine tre QI: Verbale, di Performance e Totale

Tuttavia, il QI basso non è annoverato tra le caratteristiche universali in quanto non presente in tutti i pazienti.

### **2.2 Valutazione dell'Attenzione**

L'attenzione è una funzione psichica di base che permette alla coscienza di focalizzarsi in maniera volontaria (attiva) o involontaria (passiva) verso un determinato stimolo o contesto. Si definisce passiva quando è l'oggetto o l'evento ad attrarre l'attenzione del soggetto, ad imporsi alla sua coscienza senza un suo sforzo consapevole (Cassano, 2002).

Ricerche neuropsicologiche recenti suggeriscono che l'attenzione non sia un costrutto unitario, ma comprende diverse componenti che implicano il coinvolgimento di aree cerebrali differenti. Obiettivo finale dell'attenzione è quello di fornire una risposta adeguata; ciò si esplica mediante tre fasi principali: orientamento nei confronti di uno stimolo, in particolare per ciò che riguarda la sua collocazione spaziale; identificazione e focalizzazione di stimoli o eventi bersaglio ("target"),

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

provenienti sia dalle percezioni sensoriali che dalla memoria; mantenimento dello stato di allerta e vigilanza (Cowan, 1988).

Compiendo un'operazione semplificativa, l'attenzione può essere suddivisa in:

- Attenzione spontanea o involontaria: permette di produrre rapidamente delle risposte senza mettere in atto alcuna elaborazione consapevole delle informazioni provenienti sia dall'interno che dall'esterno.

- Attenzione conativa o volontaria: implica una selezione attiva degli stimoli e la messa in atto di operazioni che richiedono processi mentali consci. Comprende in se una dimensione selettiva che attiene al deliberato processo di scelta ed una dimensione d'intensità (attenzione sostenuta) che implica uno sforzo che miri al mantenimento per un periodo prolungato della funzione attentiva (La Barbera, Varia, 2003).

Le ricerche sui deficit attentivi negli schizofrenici, ha rivelato la presenza di alterazioni multiple che riguardano sia i meccanismi preattentivi che attentivi propriamente detti. In particolare, presentano una disregolazione dei meccanismi inibitori responsabili della modulazione della percezione degli stimoli; da ciò ne consegue deficit nei processi di abituação e/o orientamento. Alcuni pazienti possono essere lenti ad abituarsi ad uno stimolo, per cui stimoli che dovrebbero essere ignorati nell'esecuzione di un compito, finiscono per attrarre la sua attenzione distogliendola da quelli significativi per portare a termine un compito. In un altro caso, i pazienti possono presentare un rapido processo di abituação che impedisce di soffermarsi adeguatamente su un stimolo (Gold et al., 2002).

Sia l'attenzione selettiva che quella sostenuta possono essere compromesse. Per quanto riguarda, i deficit dell'attenzione selettiva sono stati evidenziati mediante la misurazione dei tempi di reazione. Tali studi hanno sottolineato la presenza di lunghi tempi di latenza, sinonimo di un'incapacità a mantenere uno stato di prontezza nel rispondere agli stimoli in entrata.

Per la misurazione della funzione attentiva, un test frequentemente utilizzato è il *Trail Making Test* - Costruzione di sentieri (TMT) nelle sue forme A e B che indaga prevalentemente l'attenzione divisa, una componente dell'attenzione selettiva. Nella parte A il soggetto deve collegare in ordine crescente una serie di cerchi numerati, nel minore tempo possibile. L'esaminatore deve cronometrare il test

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

(per un massimo di 300 secondi ogni subtest) e assumere come variabile dipendente il tempo trascorso.

Nella parte B, i cerchi contengono numeri e lettere e l'esaminato deve alternare i numeri alle lettere. Anche in questa fase l'esaminatore deve cronometrare il test (per un massimo di 300 secondi ogni subtest) e assumere come variabile dipendente il tempo trascorso. Il compito della parte B è più complesso in quanto richiede una capacità di *shifting*; richiede circa il doppio del tempo di quello della parte A e consente anche una stima delle funzioni esecutive del paziente che deve associare lettere e numeri, ricordandosi di alternarli.

Il punteggio si ottiene dal tempo impiegato per l'esecuzione di ciascuna parte e dalla sottrazione del tempo impiegato per la parte "A" al tempo della parte "B". Nel caso di errori, si lascia che il soggetto si corregga da solo e, se ciò non avviene, gli si segnala l'errore, in questo modo il tempo totale del test aumenta. Il punteggio viene poi corretto in base all'età e alla scolarità del soggetto (Lezak, 2000).

### **2.3 Valutazione della Memoria**

La memoria è una funzione psichica complessa e di non facile definizione, essendo costituita da diverse componenti che implicano l'attivazione di più aree cerebrali. In maniera semplificativa, si può definire la memoria come quell'insieme di processi e attività che permettono all'individuo di accrescere il suo bagaglio conoscitivo e di conseguenza contribuire alla maturazione affettiva e alla costruzione dell'identità personale (La Barbera, Varia, 2003). Può essere considerata come quella funzione psichica che permette di *fissare, conservare e rievocare* esperienze ed informazioni acquisite dall'ambiente interno ed esterno e derivate anche dal pensiero e dalle emozioni. Essa è il prodotto di tre distinti momenti: una prima fase di acquisizione, in cui i soggetti sono esposti agli stimoli da apprendere; una fase di ritenzione, durante la quale avvengono cambiamenti, più o meno sostanziali, nelle tracce mnestiche e, infine, la fase di recupero, corrispondente alla riproduzione del materiale (Zucco, 2001).

La memoria viene generalmente suddivisa in Memoria a Breve Termine (MBT) o primaria e Memoria a Lungo Termine (MLT) o secondaria. La prima ha capacità

## Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico

---

ristrette, vi accedono ricordi fedeli, ma di breve durata, inferiore ad un minuto; la seconda ha, invece, capacità e durata illimitate e sottende tutte le conoscenze, innate ed acquisite. Ogni informazione che dalla MBT passa alla MLT avrà una collocazione permanente. I meccanismi sottostanti tale passaggio sono l'attenzione e l'elaborazione concettuale che, associando le informazioni in entrata con quelle pregresse, migliora il loro successivo recupero. A sua volta, la memoria a lungo termine si divide in *implicita* ed *esplicita*. Quest'ultima può essere divisa in *semantica* – che contiene conoscenze generali (regole, simboli, formule), sostanzialmente decontestualizzate – ed *episodica*, che rappresenta la capacità di estrarre e recuperare un singolo evento dall'insieme; permette l'accurata registrazione delle esperienze con un preciso riferimento autobiografico. Il concetto di memoria implicita si sovrappone e coincide ampiamente con quello di *memoria procedurale* ed essenzialmente caratterizzata dall'essere automatica e inconsapevole (Schacter, 1994).

La definizione di MBT è tutt'ora controversa in quanto tende ad essere del tutto sostituita con il concetto di *working memory*, ossia di memoria di lavoro (Gold et al., 2002).

Secondo il modello di Baddeley (2000) può essere suddivisa in quattro componenti:

- Esecutivo centrale: sistema di supervisione del flusso di informazione verso i sistemi sottoposti;
- *Loop fonologico*: che si occupa del trattamento dell'informazione fonetica e fonologica;
- Taccuino visuo-spaziale: inteso sia come capacità di mantenimento ed elaborazione dell'informazione visuo-spaziale, sia come capacità di generare immagini cerebrali;
- *Episodic buffer*: sistema d'integrazione delle informazioni da una serie di sistemi in rappresentazioni unitarie multidimensionali, per l'appunto scene ed episodi.

Le prime ricerche sui deficit mnestici nei pazienti schizofrenici risalgono agli anni '70. Alcuni studi hanno rilevato una prestazione scadente nei test che misurano la memoria episodica, evidenziando una maggiore compromissione nella componen-



## Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico

---

te verbale piuttosto che visuo-spaziale (Gold et al., 1992); altri, hanno riscontrato anche deficit della memoria semantica (Tamlyn et al., 1992).

Infine, altre ricerche hanno evidenziato la presenza di deficit della memoria di lavoro che si esplicano mediante la produzione di risposte perseverative, segno di una difficoltà ad inibire le risposte interferenti a mantenere il *set* di regole necessarie per lo svolgimento del compito. Gli Autori di tale ricerche, inoltre, a partire dai risultati ottenuti, hanno avanzato l'ipotesi che molti dei deficit dell'attenzione riscontrati nei pazienti con schizofrenia possano essere interpretati proprio come espressione di una disfunzione della *working memory* (Fleming et al., 1995).

Per misurare le diverse componenti della memoria si possono utilizzare numerosi test, specifici per ciascuna di queste. In particolare, tra questi è possibile annoverare: Span di Cifre, Ragionamento Aritmetico, TMT B, le Fluenze Verbali di tipo Fonemico.

Lo Span di Cifre permette di valutare la memoria uditivo-verbale a breve termine. L'esaminatore legge al paziente delle sequenze numeriche di ampiezza crescente, che vanno da 3 a 9, e subito dopo, il paziente deve ripeterla nello stesso ordine dell'esaminatore. Si interrompe la prova quando il soggetto fallisce entrambe le sequenze di una data lunghezza. La lunghezza della sequenza più lunga ripetuta correttamente rappresenta il punteggio grezzo dello span, che poi viene corretto per età e livello di scolarità (Orsini et al., 1987).

Ragionamento Aritmetico, TMT B – utilizzato anche per misurare l'attenzione – sono utilizzati per valutare la *working memory*.

Ragionamento Aritmetico è uno dei sei subtest verbali della WAIS-R che consiste nella presentazione di 14 problemi aritmetici di difficoltà crescente che il paziente deve risolvere senza l'ausilio di carta e penna. Il soggetto riceve come *input* il problema numerico, immagazzina i dati nella memoria a breve termine, analizza il problema, decide quali siano le operazioni necessarie, quindi applica tali operazioni ai dati richiamati dalla MBT. L'*output* è costituito dalla risposta numerica, espressa verbalmente (Lang et al., 1996)

Le Fluenze verbali valutano la velocità e la flessibilità di accesso al magazzino di rappresentazione della memoria semantica e l'efficienza della memoria a breve termine per evitare le perseverazioni. Comprendono sia stimoli fonologici che

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

semantici. Per le categorie fonemiche si presentano come stimoli le lettere F, P, L e per ciascuna di queste lettere, viene chiesto al paziente di elencare quante più parole possibili, escluso nomi propri di persona e città. L'esaminato ha a disposizione un minuto per ogni parola; il punteggio si ottiene sommando le tre categorie e correggendo per età e livello di scolarità. Nella prova di fluenza semantica, l'esaminatore chiede al soggetto di produrre quante più parole possibili appartenenti ad una delle categorie semantiche da esaminare: marche d'auto, frutta, animali. Il tempo a disposizione del soggetto è sempre un minuto. Le modalità di somministrazione del test e di registrazione dei punteggi sono analoghe a quelle della prova di fluenza per categorie fonemiche. (Novelli et al., 1986).

### **2.4 Valutazione delle Funzioni Esecutive**

Dare una definizione unitaria delle funzioni esecutive, non è un'operazione affatto semplice. Generalmente, si include: la pianificazione e l'organizzazione del comportamento nel tempo; il monitoraggio del comportamento con integrazione del *feedback* ambientale; la memoria di lavoro; la capacità di spostare l'attenzione; la capacità di iniziare dei comportamenti complessi (Gold et al., 2002).

Queste abilità svolgono un ruolo determinante nella regolazione del comportamento sociale, in quanto permettono di inibire azioni inappropriate e di focalizzarsi su un compito in maniera finalizzata. Deficit delle funzioni esecutive si esplicano sotto forma di compromissione dell'attenzione, della pianificazione, del *problem solving*, del controllo comportamentale; distraibilità e difficoltà ad intraprendere nuovi compiti, perseverazioni (Sullivan et al., 1994).

La valutazione delle funzioni esecutive prevede prove che valutano la capacità di pianificazione e programmazione, la sensibilità all'interferenza; lo *shifting*, la flessibilità mentale (Lezak, 2000).

Per quanto riguarda lo *shifting*, vengono usati frequentemente il TMT e l'Associazione Simbolo-Numeri; per la sensibilità all'interferenza il Test di Fluency Fonemica; per la pianificazione e programmazione e flessibilità, Disegno con Cubi.

## **Capitolo II – Deficit Cognitivi e Assessment Neuropsicologico**

---

Sia Disegno con Cubi che Associazione Simbolo-Numeri sono due subtest dell'area della *performance* della WAIS-R. Il primo comprende 9 cubetti – tutti uguali, ciascuno con due facce completamente rosse, due completamente bianche e due bianche e rosse – e dei cartoncini su cui sono rappresentati 10 modelli, di difficoltà crescente, che il paziente deve riprodurre. La prova implica che il soggetto passi da una rappresentazione bidimensionale ad una tridimensionale e che possa modificare il proprio schema di riferimento. È una prova a tempo che valuta anche la capacità di coordinazione visuo-motoria di tipo riproduttiva (Lang, 1996).

In Associazione Simbolo-Numeri, l'esaminatore chiede al paziente di disegnare sotto ogni numero il simbolo corrispondente, secondo il codice riportato nel modello; il tempo di cui dispone è pari a 90 secondi.

### **2.5 Valutazione del Linguaggio**

Risulta abbastanza complesso trovare i test adeguati alla misurazione del linguaggio, in quanto i deficit presentati dai pazienti schizofrenici differiscono notevolmente da quelli dei pazienti con demenza o forme di afasia. I deficit del linguaggio sono per lo più riflesso, espressione, di un disturbo formale del pensiero – deragliamento, illogicità, associazioni bizzarre – o manifestazione di un deficit della *working memory* o dell'attenzione (Hoff et al., 1992). Inoltre, deficit del linguaggio si manifestano soprattutto sotto forma di assenza dell'uso di pronomi, tendenza all'uso dei soli significati principali delle parole, elevato numero di errori semantici, costruzione di frasi semplici, poco articolate e complesse, uso di un repertorio più ridotto di aggettivi e avverbi (Gold et al., 2002).

Nella schizofrenia, la presenza di deficit cognitivi è importante non solo perché fornisce modelli etiopatogenetici che spiegano la comparsa dei sintomi, ma anche dal momento che condiziona il funzionamento psicosociale dei pazienti e l'esito a lungo termine del disturbo.

## Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

---

### 3.1 Introduzione

Sebbene le disfunzioni cognitive siano una caratteristica primaria dei disturbi psicotici, solo recentemente hanno avuto inizio le indagini per individuare quando esordisco i deficit cognitivi. Ad oggi, infatti, si dispone di pochi dati sul suo andamento durante l'intero decorso della malattia, se subisce o meno un peggioramento in concomitanza di una cronicizzazione del disturbo (Sponheim, 2010) o, ancora, se esiste una differenza di gravità tra un esordio precoce o tardivo ed infine, se e in che termini esiste una differente correlazione tra una schizofrenia a sintomi positivi ed una a sintomi negativi (Villalta-Gil V et al., 2006).

Essendo la psicosi una malattia eterogenea dello sviluppo neurologico, alcuni studi hanno cercato di indagare la possibile esistenza di *patterns* neuropsicologici differenti nelle diverse forme di schizofrenia. A tale proposito, di rilievo appare lo studio condotto da Cullen et al. (2011) che mira a caratterizzare e confrontare le traiettorie di sviluppo neuropsicologico in pazienti affetti da schizofrenia a sintomi positivi e quelli a sintomi negativi.

Questo lavoro documenta una traiettoria più grave e prolungata di pre-morboso ritiro sociale nei pazienti con sintomi negativi rispetto a quelli con sintomi positivi. I risultati qui riportati sono di supporto all'ipotesi che i pazienti con schizofrenia a sintomi negativi possono rappresentare un sottogruppo con distinte anomalie dello sviluppo neurologico.

Un'ulteriore conferma della rilevanza del funzionamento cognitivo nel disturbo psicotico, proviene dal gruppo di Zanelli (2010). Mettendo a confronto le prestazioni neuropsicologiche di quattro distinti gruppi di diagnosi (schizofrenia, mania, psicosi depressiva, altri disturbi psicotici), gli autori hanno evidenziato come vi sia una compromissione del funzionamento neuropsicologico in tutti i gruppi, con un particolare scadimento da parte dei soggetti con diagnosi di schizofrenia dove i deficit sono più gravi e pervasivi.

Un interessante filone di ricerca, seppur ancora ristretto, è quello che studia la compromissione delle funzioni cognitive come marker di una vulnerabilità geneti-

## **Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)**

---

ca e del cattivo adattamento nei pazienti con disturbi psicotici (Jabben et al., 2010; Braff, 2011). All'interno di tale ambito, rientrano tutti quegli studi che hanno implicato il coinvolgimento dei familiari di primo grado sani. Studiare il funzionamento cognitivo dei parenti non psicotici – *Familial High Risk* (FHR) – è una strategia per cercare di capire il presunto rischio genetico intrinseco alla malattia, privato di fattori confondenti come la sintomatologia positiva (deliri, allucinazioni) o il trattamento farmacologico. Il termine FHR permette di prendere in considerazione l'azione dei geni, la loro suscettibilità trasmessa nelle famiglie e la loro interazione con altri fattori ambientali.

Il presupposto su cui si fonda tale filone è che anche i familiari di primo grado sani, allo stesso modo dei loro congiunti psicotici, presentino deficit degli stessi domini cognitivi – funzioni esecutive, *working memory*, attenzione – ma con un'entità differente (Snitz et al, 2006; Ma et al., 2007; Breton et al., 2011; Agnew-Blais et al., 2013).

La presenza di deficit neurocognitivi, sia nei pazienti che nei loro familiari, potrebbe essere concepita come un marker endofenotipico, un indizio della base genetica, dei disturbi psicotici.

In definitiva, alla luce di quanto sin qui illustrato, risulta senza dubbio interessante, oltre che utile per le importanti ripercussioni nella pratica clinica, condurre ulteriori osservazioni sui pazienti con esordio psicotico e i loro parenti sani (FHR).

### **3.2 Obiettivo**

L'obiettivo di questo progetto di ricerca consiste nel confrontare le funzioni neurocognitive di soggetti al *first-episode* del disturbo psicotico (FEP), dei loro familiari di primo grado (FHR) e di un gruppo di controllo sano.

In particolare, lo scopo è quello di individuare l'esistenza di uno scadimento della performance cognitiva dei pazienti e dei familiari come indicatore di una vulnerabilità familiare.

## **Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)**

---

Ci si aspetta di trovare una performance scadente tra i pazienti rispetto ai controlli in tutti i domini cognitivi (funzioni esecutive, *working memory*, attenzione).

Tra parenti di primo grado (FHR), ci si aspetta di trovare una lieve ma generalizzata compromissione rispetto al gruppo di controllo.

Secondo la letteratura, si ipotizza che tra le funzioni neuropsicologiche, l'attenzione, in particolare la velocità di processamento, possa presentare le maggiori differenze tra pazienti, parenti e controlli sani.

Infine, ci si aspetta di trovare un scadimento di grado severo tra i pazienti e da lieve a moderato tra i parenti in queste funzioni cognitive: mantenimento e manipolazione nella *working memory*, velocità di processamento, attenzione sostenuta (TMT-A), capacità di generare strategia efficaci – memoria a lungo termine (fluenze fonemiche) – e capacità di *shifting* (TMT B e fluenze semantiche).

### **3.3 Metodologia**

#### **3.3.1 Soggetti**

Lo studio è stato condotto su un campione di 107 soggetti, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, suddivisi in tre gruppi (Tab. 1):

1° gruppo: sono stati reclutati 32 pazienti al primo episodio psicotico (M=20, F=12, età media=29.34, sdt. dev.=10.43) – diagnosticato secondo i criteri del DSM IV TR – che hanno afferto, in regime di ricovero ordinario e ambulatoriale, all'U.O.C. di Psichiatria dell'A.O.U.P "P. Giaccone" e agli SPDC dell'ASP 6 di Palermo;

2° gruppo: costituito da 65 controlli sani (M=35, F=30, età media=36.38, sdt. dev.=13.31) reclutati, mediante un campionamento per quote, tramite la distribuzione di volantini in parrocchie, università e centri sportivi.

3° gruppo: costituito da 10 familiari di primo grado (M=2, F=8, età media=46.70, sdt. dev.=14.84), sani, con i quali si è preso contatto durante il ricovero del congiunto. Quest'ultimo risulta essere il gruppo più ristretto a causa della difficoltà a ricevere il consenso da parte degli stessi.

### **Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)**

---

#### Criteria di inclusione – gruppo sperimentale:

- Diagnosi di disturbo psicotico;
- Non trattato al momento di inizio dello studio:
  - la prima assunzione di farmaci per il trattamento della psicosi;
  - primo contatto con servizi di salute mentale al fine del trattamento della psicosi.

#### Criteria di esclusione – gruppo sperimentale:

- Presenza di una chiara eziologia organica (sindromi genetiche, idrocefalo, tumori cerebrali);
- Il Ritardo mentale di grado grave;
- Transitori sintomi psicotici causati da uso di sostanze (intossicazione acuta secondo ICD-10).

#### Criteria di inclusione dei parenti di primo grado:

- Nessuna diagnosi attuale o pregressa di disturbo psicotico o altra sindrome psichiatrica severa;
- Nessun attuale o pregresso trattamento farmacologico con antipsicotici.

#### Criteria di inclusione del gruppo di controllo:

- Età compresa tra i 18 e i 64 anni;
- Nessuna diagnosi attuale o pregressa di disturbo psicotico o altra sindrome psichiatrica severa;
- Nessun attuale o pregresso trattamento farmacologico con antipsicotici.

## Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

Tab 1 – Demographic characteristics of three samples

	Controls N=65	Familial High Risk N=10	Patients N = 32	F (df = 2)	$\chi^2$ (df = 2)	p
Age, years (mean, SD)	36.38 (13.30)	46.70 (14.84)	29.34 (10.43)	7.82	-	<0.001
Age education, years (mean, SD)	12.63 (2.84)	10.10 (5.08)	10.22 (2.94)	7.75	-	<0.001
Sex (% men)	54	20	62	-	5.50	0.062

I pazienti sono più giovani sia dei loro familiari che dei controlli sani ( $p < 0,001$ ); una percentuale elevata di donne si riscontra nel gruppo dei familiari che risulta essere anche quello con un'età media maggiore in quanto costituito per lo più da genitori che da fratelli. Non si riscontrano differenze significative per quanto riguarda il livello d'istruzione che si colloca per tutti e tre i gruppi intorno ai dieci anni.

### 3.3.2 Strumenti

Strumenti di valutazione per il gruppo di pazienti:

#### *Scale Cliniche:*

- **SOCIAL DATA**: scala socio-demografica per la valutazione dello stato sociale, le caratteristiche socio-demografiche, eventi traumatici (abusi sessuali o altri tipi di violenze), esperienze vissute durante l'età infantile e le figure genitoriali (decessi, abbandoni).
- **NOS-DUP, Nottingham Onset Schedul-Duration of Untreated Psychosis (Swaran, 2005)**: consente di individuare i prodromi, "la transizione alla psicosi" e l'inizio del trattamento farmacologico.
- **PAS, Premorbid Adjustment Scale (Rabinowitz, 2007)**: valuta retrospettivamente l'assetto premorbo.



### **Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)**

---

- *SCAN, Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (Wing, 1990)*: indaga la presenza di tutta la gamma dei disturbi psichiatrici e della psicopatologia delle funzioni psichiche.
- *PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale (Kay SR, 1987)*: valuta l'intensità e gravità dei sintomi psicotici classificandoli in positivi e negativi.

#### ***Batteria Neuropsicologica:***

- *WAIS-R SHORTENED, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*: valuta il funzionamento cognitivo globale in termini quantitativi (misurazione del QI – quoziente intellettivo) e qualitativi.
- *TMT A-B, il Trail Making Test (Corrigan, 1987)*: valuta i processi di concettualizzazione e programmazione visuo-motoria, attenzione divisa, abilità di *shifting*. È composto da due parti, A e B. Nello specifico, la parte A valuta la capacità di elaborazione visiva, riconoscimento di numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche, velocità motoria, mentre la parte B valuta più specificatamente la flessibilità cognitiva e la capacità di *shifting*.
- *FLUENZE VERBALI*: valuta le funzioni esecutive e la flessibilità cognitiva. Comprende le fluenze fonemiche che valutano l'ampiezza del magazzino lessicale, la capacità di accesso al lessico e l'organizzazione lessicale; le fluenze semantiche valutano la capacità d'astrazione e categorizzazione.

Strumenti di valutazione per il gruppo di parenti di primo grado e per il gruppo di controllo:

#### ***Scale Cliniche:***

- *SOCIAL DATA*: scala socio-demografica per la valutazione dello stato sociale, le caratteristiche socio-demografiche, eventi traumatici (abusi sessuali o altri tipi di violenze), esperienze vissute durante l'età infantile e le figure genitoriali (decessi, abbandoni).

## Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

---

- *SISR Full, Structured Interview for Schizotypy (Kendler, 1989)*: valuta la possibile presenza di sintomi riguardanti il continuum schizoide-schizotipico.
- *GAF, Global Assessment of Functioning*: misura il funzionamento globale sia dei pazienti che dei familiari e controlli.

### *Batteria Neuropsicologica:*

- *WAIS-R SHORTENED, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*: valuta il funzionamento cognitivo globale in termini quantitativi (misurazione del QI – quoziente intellettivo) e qualitativi.
- *TMT A-B, il Trail Making Test (Corrigan, 1987)*: valuta i processi di concettualizzazione e programmazione visuo-motoria, attenzione divisa, abilità di *shifting*. È composto da due parti, A e B. Nello specifico, la parte A valuta la capacità di elaborazione visiva, riconoscimento di numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche, velocità motoria, mentre la parte B valuta più specificatamente la flessibilità cognitiva e la capacità di *shifting*.
- *FLUENZE VERBALI*: valuta le funzioni esecutive e la flessibilità cognitiva. Comprende le fluenze fonemiche che valutano l'ampiezza del magazzino lessicale, la capacità di accesso al lessico e l'organizzazione lessicale; le fluenze semantiche valutano la capacità d'astrazione e categorizzazione.

### **3.3.3 Procedure**

Informati sullo scopo e sulla procedura dello studio, i soggetti hanno dato il loro consenso a far parte del campione. La somministrazione della batteria testologica si svolge tendenzialmente in un solo incontro, fatta eccezione per coloro i quali accusano stanchezza. Per quanto riguarda il gruppo dei pazienti, la somministrazione avviene dopo il settimo giorno di ricovero ospedaliero, quando la sintomatologia florida è stata stabilizzata mediante terapia farmacologica per evitare che la performance del paziente possa essere inficiata dalla sintomatologia in atto.

### **Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)**

---

Per tutti e tre i gruppi, si è proceduto con una preliminare somministrazione di quei test che accertino la presenza dei requisiti necessari per l'inclusione allo studio. In particolare, per il gruppo dei pazienti è stata somministrata la SCAN, al fine di indagare la presenza di disturbi psichiatrici, e la PANSS per valutare l'intensità e gravità dei sintomi psicotici, sia positivi che negativi, la NOS-DUP per ricostruire la storia di malattia ed indagare l'inizio del trattamento farmacologico. Infine, è stata somministrata la WAIS-R per escludere la presenza di un ritardo mentale grave. Allo stesso modo, nella fase iniziale, sia al gruppo di controllo che dei familiari è stata somministrata la SIS-R per escludere la presenza di pregressi disturbi psicotici e la WAIS-R per il ritardo mentale. Nella seconda fase, si è proceduto con la raccolta dei dati socio-demografici mediante la somministrazione del SOCIAL DATA per tutti e tre i gruppi. Infine, l'intero campione è stato sottoposto alla somministrazione della batteria neuropsicologica.

#### **3.4 Risultati**

Per l'elaborazione statistica è stato utilizzato il programma SPSS versione 18.0 per Windows. Per l'analisi delle distribuzioni socio-demografiche, i tre gruppi sono stati confrontati mediante il Test  $\chi^2$  (chi-quadro). Mentre, le variabili continue sono state confrontate utilizzando l'analisi univariata della varianza (ANOVA).

Per tutti i compiti cognitivi che hanno mostrato significatività nel confronto fra i tre gruppi, si è successivamente proceduto con un ulteriore confronto a due delle prestazioni medie di ciascun gruppo mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA). Per evitare fattori di confondimento, quest'ultime analisi sono state corrette per genere, età e livello d'istruzione, in quanto i gruppi differivano sulle variabili demografiche. Valori di  $p$  sono presentati nella tabella n. 2.

## Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

**Tab n 2**

Mean (SD)	Controls N=65	FHR N=10	Patients N = 32	ANOVA		ANOVA between two-group differences		
				between-groups		Patients Vs controls p <sup>a</sup>	Patients Vs FHR p <sup>a</sup>	FHR Vs controls p <sup>a</sup>
				F(df=2)	p			
TMT-A	45.86 (17.80)	71.00** (57.25)	81.65** (59.13)	8.96	<0.001	<0.001	<u>0.240</u>	0.031
TMT-B	129.83 (60.95)	163.22* (117.39)	222.08** (103.39)	11.40	<0.001	<0.001	<u>0.340</u>	0.158
TMT-TOT	86.81 (48.60)	88.44* (59.12)	148.86** (82.69)	9.35	<0.001	<0.001	<u>0.162</u>	0.199
Verbal Fluency	36.30 (12.20)	32.60 (8.69)	27.11 (13.05)	5.42	0.006	0.017	<u>0.695</u>	0.343
Semantic Fluency	39.18 (10.70)	44.00 (11.18)	30.19*** (9.10)	9.50	<0.001	0.002	0.003	0.218
Digit Span	10.60 (3.10)	9.50 (3.17)	7.46* (3.07)	9.37	<0.001	<0.001	0.04	0.031
IQ tot WAIS SV	104.03 (20.83)	97.50 (23.41)	69.61*** (19.44)	29.27	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>=Adjusted for social demographic variables

\*= al limite della deficitarietà

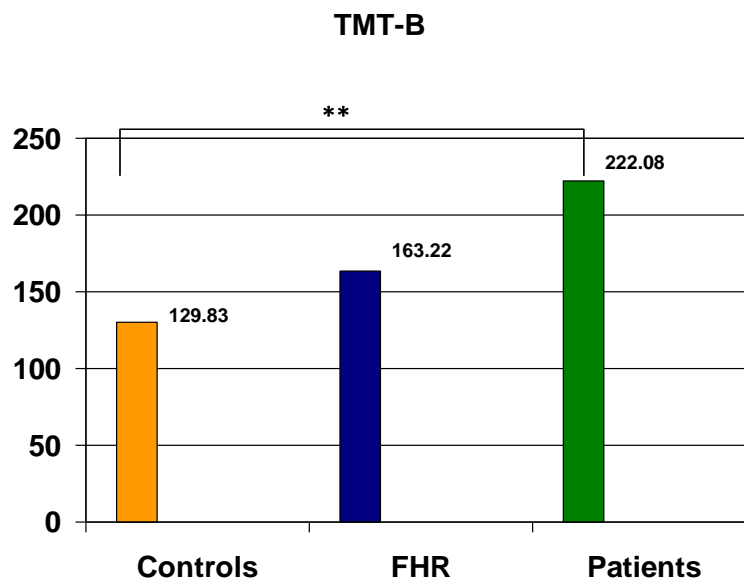
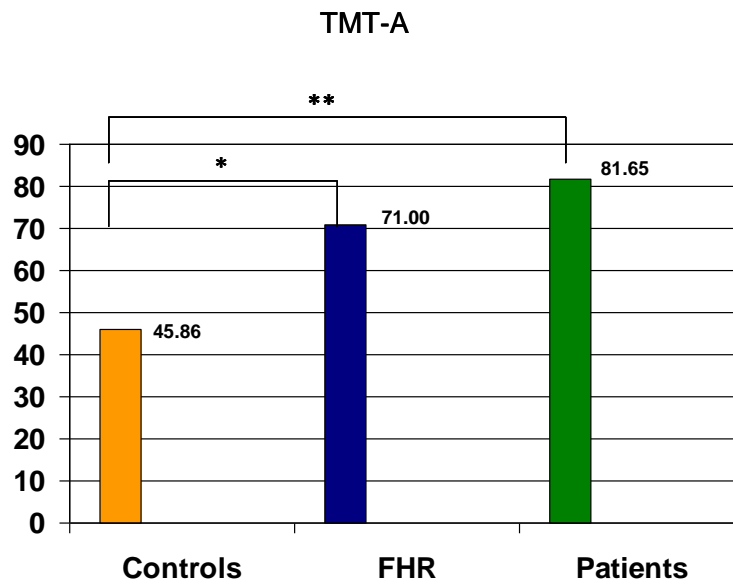
\*\*= deficit

\*\*\*= deficit marcato

I risultati dei test neuropsicologici per i tre gruppi hanno rivelato delle differenze significative nei seguenti test: TMT-A, TMT-B, TMT-TOT, Fluenze, Digit Span e WAIS-R. L'analisi della covarianza (ANCOVA) mostra, come previsto, che i pazienti hanno ottenuto risultati peggiori in tutti i test. Inoltre, differenze significative sono state trovate tra i pazienti e i controlli, ma non con i familiari di primo grado, in linea con l'ipotesi di ricerca. Infatti, l'assenza di differenze significative tra pazienti e FHR, riscontrata nei test che misurano l'attenzione divisa, sostenuta, la velocità di processamento e la capacità di *shifting*, sta ad indicare la presenza anche nel gruppo dei familiari di deficit negli stessi domini cognitivi.

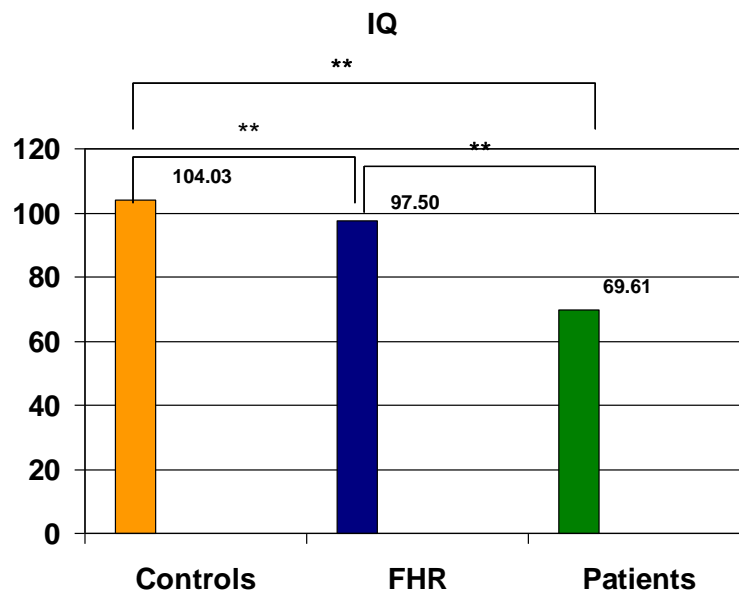
### Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

---



### Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

---



\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$

Dall'analisi dei risultati, emerge una differenza significativa nel confronto del punteggio medio dell'IQ sia tra pazienti e familiari che fra pazienti e controlli, e tra familiari e controlli. Il punteggio medio dei pazienti rivela la presenza di un ritardo mentale di grado lieve mentre familiari e controlli sani si collocano nell'area media. Tale risultato sarebbe in linea con quanto riscontrato in letteratura in merito al funzionamento cognitivo dei soggetti psicotici e dei loro familiari sani; ciò che accomuna i due gruppi non ha a che fare con il funzionamento cognitivo globale, ma con la presenza di deficit circoscritti a specifiche funzioni e domini cognitivi. Mentre nel soggetto psicotico vi è una compromissione generale delle funzioni psichiche, riconducibile anche al trattamento farmacologico che, se da un lato riduce la sintomatologia florida (deliri e allucinazioni), dall'altro, può inficiarne la performance; ciò non è riscontrabile nei FHR (*Familial High Risk*) che hanno una performance globale non dissimile dal gruppo di controllo dal quale, però, differisce in quei test che misurano abilità specifiche.

## Capitolo III – Progetto di Ricerca: Studio dei Deficit Neurocognitivi come Predittori della Vulnerabilità Familiare in Soggetti al First-Episode del Disturbo Psicotico(FEP)

---

### 3.5 Conclusioni

Dal confronto dei punteggi medi ottenuti dai tre gruppi, inoltre, emerge come il gruppo dei pazienti, rispetto al gruppo di controllo, presenti delle differenze significative in tutti i test somministrati, con un andamento scadente in quasi tutte le prove. Nessuna differenza significativa si riscontra nel confronto tra pazienti e familiari, fatta eccezione di quei subtest della WAIS la cui performance è influenzata dal trattamento farmacologico. Gli FHR, allo stesso modo dei loro congiunti psicotici, mostrano prestazioni deficitarie in tutti quei test (TMT-A, TMT-B e Totale) che misura l'attenzione sia sostenuta che divisa, la velocità di processamento delle informazioni, la coordinazione visuo-motoria ed una parziale compromissione della *working memory*.

Tale risultato appare rilevante in quanto pone l'accento sul fatto che sia i familiari sani che i loro congiunti psicotici presentano deficit diffusi dell'attenzione e che si differenziano tra loro per livello di scadimento e gravità.

I risultati cui siamo pervenuti, sebbene riguardino un campione ancora ristretto, confermano i dati di letteratura e sembrano quindi supportare l'ipotesi secondo cui i deficit cognitivi rappresentino dei markers di vulnerabilità genetica.

## Bibliografia

---

- Agnew-Blais J., Seidman LJ., Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;18(1-2):44-82.
- American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 Edition*, 2013.
- Andreasen NC. *The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) interview*. Ames, IA: The University of Iowa, 1987.
- Aylward E., Walker E., Bettes B., Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull*. 1984;10(3):430-59.
- Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 4:417–423, Nov 2000.
- Bleuler E. Dementia praecox in the group of schizophrenias. *International Universities Press*, New York, 1950.
- Braff DL., Gating in schizophrenia: from genes to cognition (to real world function?). *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 1;69(5):395-6.
- Braff DL., Heaton R., Kuck J., Cullum M., Moranville J., Grant I., Zisook S., The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Oct;48(10):891-8.
- Breton F., Planté A., Legauffre C., Morel N., Adès J., Gorwood P., Ramoz N., Dubertret C., The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*. 2011 Jan;49(2):203-8.
- Brewer WJ., Francey SM., Wood SJ., Jackson HJ., Pantelis C., Phillips LJ., Yung AR., Anderson VA., McGorry PD., Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):71-8.
- Brugnoli R., Tarsitani L., Mandrelli G., Fini C., Pancheri P. Schizofrenia: il problema delle dimensioni psicopatologiche. *Giornale Italiano Psicopatologia* 2008; 14: 36-50.
- Cannon TD., Zorilla LE., Shtasel D., Gur RE., Gur RC., Marco EJ., Moberg P., Price RA. Neuropsychological functioning in siblings discordant



## Bibliografia

---

- for schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 1994, 51, 651-661.
- Cappa SF., Galderisi S., Mucci A., Maj M., Toni C., Boldrini M., Medda PP., Frare F., Garghentini PG., Grassi B., Scarone S., Aspetti neuropsicologici delle sindromi psichiatriche. In: Cassano GB., Pancheri P., *Trattato Italiano di Psichiatria*. Masson ed. Milano, 1999.
  - Caspi A., Moffitt TE., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
  - Cassano GB. *Trattato italiano di psichiatria*. Masson ed., Milano, 2002.
  - Castle D., Gill M. Maternal viral infection and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:273-4.
  - Corrigan JD., Hinkeldey MS., Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J. Clin Psychol.* 1987.43(4), 402–409.
  - Cowan N. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin* 1988,79, 380-385.
  - Crow TJ., Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Dec;52(12):1011-4.
  - Cullen K., Guimaraes A., Wozniak J., Anjum A., Schulz SC., White T., Trajectories of social withdrawal and cognitive decline in the schizophrenia prodrome. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011 Jan;4(4):229-38.
  - Dominguez M., Viechtbauer W., Simons CJ., van Os J., Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull*, 135:157–171, Jan 2009.
  - Fleming K., Goldberg TE., Gold JM., Weinberger DR. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research*, 1995, 56, 155-161.
  - Glatt SJ., Faraone SV., Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-

## Bibliografia

---

- analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-76.
- Giobbio GM., Comazzi M., Vita A. Il training cognitivo della Terapia Psicologica Integrata (IPT): presupposti e descrizione. *La riabilitazione cognitiva della schizofrenia* 2013, 191-202.
  - Gold J., De Girolamo G., Brambilla L., Cappa K., Mazzi F., O'donnell K., Scala V., Pioli R. Schizophrenia and cognitive functioning: 1. Experimental models and assessment of cognitive deficits. *Rivista di Psichiatria* 2002, 37, 1-13.
  - Gold JM., Randolph C., Carpenter CJ., Goldberg TE., Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1992, 101, 487-494.
  - Goldstein G., Shemansky WJ., Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995 Dec;18(1):59-69.
  - Henquet C., Kuepper R., Konings M. Do cannabis and urbanicity interact in causing psychosis? *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35: 87.
  - Hoff AL., Riordan H., O'Donnel D., Morris L., DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 1992, 149, 898-903.
  - Howes O., Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:549-562.
  - Jabben N., Arts B., van Os J., Krabbendam LJ. Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):764-74.
  - Jonathan R., Stephen Z. Levinea, Noa Brilla, Evelyn J. Brometb. The Pre-morbid Adjustment Scale Structured Interview (PAS-SI): Preliminary findings. *Schizophrenia Research*
  - Jones MB., Offord DR. Independent transmission of IQ and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1975 Feb;126:185-90.
  - Jung CG. *The psychology of dementia praecox (1875-1961)*. Nabu Press,2010.

## Bibliografia

---

- Kay SR., Fiszbein A., Opler LA., The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
- Kendler KS., Lieberman JA., Walsh D., The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophr. Bull.* 1989;15: 559-571.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* E & S Livingstone, Edinburgh, 1919.
- La Barbera D., Varia S. *Percorsi clinici della psichiatria,* Medical Books, Palermo, 2003.
- Lang M., Nosengo C., Xella CM., *La Scala WAIS. Uso clinico e valutazione qualitativa.* Raffaello Cortina ed. Milano, 1996.
- Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R., Davis JM., Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan 373;9657, 31–41.
- Lezak MD., (2000), *Valutazione neuropsicologica,* trad. it. Edra Ed., Milano 2004.
- Ma X., Wang Q., Sham PC., Liu X., Rabe-Hesketh S., Sun X., Hu J., Meng H., Chen W., Chen EY., Deng W., Chan RC., Murray RM., Collier DA., Li T., Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Jun 5;144B(4):407-16.
- McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:130-7.
- McGrath J, Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008,7–76.
- Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis:evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev.*2007;27:409-24.
- Nelson HE., Pantelis C., Carruthers K., Speller J., Baxendale S., Barnes TR., Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med.* 1990 May;20(2):357-65.
- Orsini A., Grossi D., Capitani E., Laiacona M., Papagno C., Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian journal of neurological science* 1987;8:539-48.

## Bibliografia

---

- Palmer BW., Heaton RK., Paulsen JS., Kuck J., Braff D., Harris MJ., Zisook S., Jeste DV., Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*. 1997 Jul;11(3):437-46.
- Pancheri P. *La schizofrenia*. Elsevier, Milano, 2007.
- Rajji TK., Ismail Z., Mulsant BH., Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Oct;195(4):286-93.
- Regier DA., Farmer ME., Rae DS., Locke BZ., Keith SJ., Judd LL., Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Association* 1990; 264: 2511-2518.
- Remington G. Alterations of dopamine and serotonin transmission in schizophrenia. *Progress in Brain Research* 2008;172:117-140.
- Revheim N., Schechter I., Kim D., Silipo G., Allingham B., Butler P., Javitt DC. Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 83:237–245, Apr 2006.
- Schachter DL., Tulving E. *Memory Systems*, MIT Press, Cambridge Mass., 1994.
- Schneider K. (1965), *Psicopatologia clinica*. tr. it., Sansoni, Firenze, 1967.
- Sharma T., Harvey P., Cognition in schizophrenia: impairments, importance, and treatment strategies. *Oxford University Press*, 2000.
- Snitz BE., Macdonald AW. 3rd, Carter CS., Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*. 2006 Jan;32(1):179-94.
- Sponheim SR., Jung RE., Seidman LJ., Mesholam-Gately RI., Manoach DS., O'Leary DS., Ho BC., Andreasen NC., Lauriello J., Schulz SC., Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010 May;44(7):421-8.
- Stilo S., Morgan C., Paparelli A., Di Forti M., Murray R. Social disadvantage: cause or consequence of impending psychosis? *Schiz. Research* 2010; 117(2): 181.
- Sullivan EV., Shear PK., Zipursky RB., Sagar HJ., Pfefferbaum A. A deficit profile of executive, memory, and motor functions in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1994, 36, 641-653.

## Bibliografia

---

- Sullivan PF., Kendler KS., Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
- Swaran P., Singha JE., Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophrenia Research Volume 80*, Issue 1, 1 Dec2005, 117-130.
- Tamlyn D., McKenna PJ., Mortimer AM., Lund CE., Hammond S., Baddeley AD. Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine* 1992, 22, 101-115.
- Tsuang MT., Winokur G., Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980;137:497-504.
- Velthorst E., Nieman DH., Linszen D., Becker H., de Haan L., Dingemans PM., Birchwood M., Patterson P., Salokangas RK., Heinimaa M., Heinz A., Juckel G., von Reventlow HG., French P., Stevens H, Schultze-Lutter F., Klosterkötter J., Ruhrmann S., Disability in people clinically at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct;197(4):278-84.
- Villalta-Gil V., Vilaplana M., Ochoa S., Haro JM., Dolz M., Usall J., Cervilla J. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1-3):246-53.
- Wing JK., Babor T., Brugha T., Burke J., Cooper JE., Giel R., Jablenski A., Regier D., Sartorius N., SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Jun;47(6):589-93.
- Wright C., Rabe-Hesketh S., Woodruff PW., David AS., Murray RM., Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:16–25, Jan 2000.
- Zanelli J., Reichenberg A., Morgan K., Fearon P., Kravariti E., Dazzan P., Morgan C., Zanelli C., Demjaha A., Jones PB., Doody GA., Kapur S., Murray RM., Specific and generalized neuropsychological deficits: a

## Bibliografia

---

comparison of patients with various first-episode psychosis presentations.  
*Am J Psychiatry*. 2010 Jan;167(1):78-85.

- Zucco G., “Memoria”, In: *Psicologo: verso la professione*, Moderato P., Rovetto F. (a cura di), McGraw-Hill ed., Milano, 2001.