



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di ricerca in medicina clinica e scienze del comportamento
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)
Settore Scientifico Disciplinare MED/25

VALUTAZIONE DELLA FATTIBILITÀ, ACCETTABILITÀ, COMPRENSIBILITÀ E ATTRATTIVITÀ, DELLA VERSIONE ITALIANA DEL “COMPUTERISED INTERACTIVE REMEDICATION OF COGNITION A TRAINING FOR SCHIZOPHRENIA” (CIRCuiTS)

LA DOTTORANDA

ALESSANDRA SCAGLIONE

IL COORDINATORE

PROF. ANTONIO PINTO

IL TUTOR

PROF. DANIELE LA BARBERA

CICLO XXXI

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2019

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO I - LA SCHIZOFRENIA	
1.1 Storia della schizofrenia	5
1.2 La schizofrenia e il DSM 5	9
1.3 I fattori di rischio	14
1.4 Dati epidemiologici	22
CAPITOLO II – COGNITIVITA' E SCHIZOFRENIA	
2.1 I deficit cognitivi	25
2.1.1 <i>Capacità intellettuale generale</i>	26
2.1.2 <i>L'attenzione</i>	27
2.1.3 <i>La memoria</i>	29
2.1.4 <i>Le funzioni esecutive</i>	31
2.2 La metacognizione	33
2.3 Conseguenze funzionali dei deficit cognitivi	36
CAPITOLO III – II RIMEDIO COGNITIVO	
3.1 I programmi di rimedio cognitivo	42
3.2 La Cognitive Remediation Therapy	47
3.3 L'efficacia della CRT	53
CAPITOLO IV – STUDIO DI FATTIBILITA' E ACCETTABILITA' DELLA VERSIONE ITALIANA DEL COMPUTERISED INTERACTIVE REMEDIATION OF COGNITION A TRAINING FOR SCHIZOPHRENIA-CIRCuiTS	
4.1 Computerized Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (CIRCuiTS)	56
4.2 Obiettivi	64
4.3 Metodi	65
4.3.1 <i>Studio 1: Aderenza e soddisfazione per CIRCuiTS</i>	66

4.3.2	<i>Studio 2: fattibilità in un campione non clinico</i>	68
4.3.3	<i>Studio 3: Fattibilità di una versione di CIRCuiTS creata ad hoc per pazienti psicotici e terapeuti</i>	69
4.4	Risultati	
4.4.1	<i>Risultati Studio 1</i>	70
4.4.2	<i>Risultati Studio 2</i>	73
4.4.3	<i>Risultati Studio 3</i>	74
4.5	Discussione	76
	All.A	
	All.B	
	All.C	
	All.D	
	All.E	
	Bibliografia	

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico complesso con eterogeneità clinica e risultato di un'interazione di fattori genetici più o meno importanti associati a influenze ambientali e presenta un ampio spettro di sintomi, una differente prognosi e risposta alla terapia. L'identificazione ed il trattamento dei deficit cognitivi nella schizofrenia sono stati considerati un argomento di notevole interesse, fin da quando Kraepelin parlava di "*dementia praecox*", differenziandola da quella di Alzheimer e sottolineandone l'esordio più precoce ed il progressivo deterioramento mentale (Kraepelin, 1919). Egli ha descritto le disfunzioni cognitive e comportamentali come "*un'orchestra senza direttore*". Definizione che suggerisce come il controllo cognitivo sia uno dei processi chiave che risulta essere alterato nei pazienti affetti da schizofrenia. I deficit cognitivi interessano numerosi e diversi domini, quelli maggiormente compromessi sembrano però essere l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive. Numerosi studi hanno evidenziato come, in questi pazienti, le disfunzioni a carico delle funzioni cognitive siano tali da limitarne in maniera significativa il funzionamento sociale e lavorativo (Liddle, 2000; Simons et al., 2016; van Beilen, 2003).

Il riconoscimento dell'esistenza di un rapporto rilevante tra deficit cognitivi e funzionali ha aperto nuove prospettive nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia. Dalla seconda metà degli anni '80, sono stati proposti e sviluppati diversi programmi integrati di Rimedio Cognitivo per pazienti affetti da Schizofrenia, ma soltanto nel 2010 il Cognitive Remediation Experts Workshop (CREW) ha definito il rimedio cognitivo come: "*Un intervento basato su un training comportamentale che mira a migliorare le funzioni cognitive, in maniera duratura e generalizzabile*" (Wykes & Spaulding, 2011). Questi programmi si distinguono in base alle diverse modalità di applicazione ed ai modelli teorici cui si ispirano. I dati riportati in letteratura evidenziano come le tecniche di rimedio

cognitivo abbiano importanti e durevoli ricadute positive non solo sul funzionamento cognitivo, ma anche sulle abilità sociali e lavorative, migliorando prognosi ed esito del disturbo schizofrenico (Eak et al., 2010; Glenthøj et al., 2017; Ventura et al., 2017; Lindenmayer et al., 2017; Wykes et al., 2018). Tra le tecniche di rimedio cognitivo, una delle più efficaci è la Cognitive Remedation Therapy (CRT), elaborata da Delahunty e Morice nel 1993 con lo scopo di migliorare le capacità cognitive (attenzione, memoria e funzioni esecutive) e metacognitive e con l'obiettivo ultimo di migliorare gli esiti funzionali in persone con diagnosi di schizofrenia.

Tali presupposti, hanno consentito a un gruppo di ricercatori del King's College di Londra di mettere a punto e validare un software, il Computerised Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (CIRCuiTS), basato su un modello teorico che utilizza i principi della CRT, con una verificata validità ecologica e che consente di trasferire nella vita reale le competenze acquisite durante il trattamento (Reeder & Wykes, 2010; Reeder et al., 2015).

In questo lavoro, dopo aver dato uno sguardo d'insieme sulla storia della schizofrenia e dopo un'analisi attenta dei principali deficit cognitivi caratteristici di questa patologia e delle tecniche di rimedio cognitivo (in particolar modo la CRT) sviluppate per riabilitarli, saranno presentati i dati di uno studio volto a valutare la fattibilità, accettabilità, comprensibilità e attrattività della versione italiana del Computerised Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (CIRCuiTS), svoltosi presso la sezione di Psichiatria del Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche del Policlinico Paolo Giaccone di Palermo.

CAPITOLO 1

LA SCHIZOFRENIA

1.1 Storia della schizofrenia

La schizofrenia è un disturbo mentale caratterizzato da decorso cronico con progressivo deterioramento del funzionamento globale e alterazione delle funzioni psichiche, caratterizzato da una costellazione eterogenea di sintomi. Tale patologia implica una significativa alterazione del senso della realtà interiore ed esteriore e finisce per coinvolgere sempre, nel suo decorso, la maggior parte delle funzioni psichiche (La Barbera, Varia, 2003).

Dobbiamo allo psichiatra tedesco Emil Kraepelin (1856-1926) il merito di aver individuato l'esistenza di una costellazione sintomatologica riferibile a questa malattia, anche se non è stato lui a coniare il termine "schizofrenia", bensì alcuni anni più tardi il noto psichiatra svizzero Eugen Bleuler (1857-1930). Quello che fece Kraepelin, nelle varie edizioni del suo manuale *Psychiatrie*, fu un grosso sforzo di classificazione descrittiva delle malattie mentali basato sull'osservazione dei suoi pazienti nel corso di vari decenni. Nella quarta edizione del manuale, del 1893, che uscì appena fu nominato Professore di Psichiatria all'Università di Heidelberg, Kraepelin con molto acume individuò un gruppo di malattie che chiamò "processi di degenerazione psichica", caratterizzate dal rapido sviluppo di una "debolezza mentale" (Paolo Migone, 2012). Alcuni anni dopo, nella quinta edizione, diede loro il nome di "demenza precoce" (*dementia praecox*) raggruppando tre diverse sindromi, convinto che fossero varianti di una stessa malattia: la catatonìa (descritta per la prima volta da Karl Ludwig Kahlbaum nel 1868, che si manifesta come una sorta di tensione dell'attività motoria volontaria, tipicamente definita *flexibilitas cerea*, nel senso che un arto, una volta

flesso, rimaneva in quella posizione come se fosse cera), l'ebefrenia (descritta per la prima volta da Ewald Hecker nel 1871, che si manifesta come una sorta di stupidità infantile - Ebe è la dea della giovinezza), e la demenza paranoide, da lui stesso individuata (tipicamente caratterizzata da allucinazioni e deliri, la forma più comune di schizofrenia). Il termine "demenza precoce" - che in realtà fu usato per la prima volta dal francese Morel molti anni prima, nel 1856, ma solo per descrivere un rapido deterioramento nell'adolescenza - voleva alludere al fatto che questa "demenza" avveniva, per motivi inspiegabili, in età giovanile, cioè molto più precocemente rispetto alla tipica demenza dell'età senile.

Il 1911 fu un anno molto importante per la storia della schizofrenia, perché vide la pubblicazione di tre importanti testi: il libro di Bleuler (1911) intitolato "*La demenza precoce e il gruppo delle schizofrenie*", la monografia di Freud (1910 [1911]) sul presidente Schreber intitolata "Osservazioni psicoanalitiche su un caso di paranoia (*dementia paranoides*) descritto autobiograficamente", e lo scritto di Jung (1911) "Simboli della trasformazione. Analisi dei prodromi di un caso di schizofrenia" che mostra la modificazione del concetto freudiano di libido che Jung ora intende in senso non esclusivamente sessuale. Questi scritti, assieme ad altri, segneranno l'inizio del moderno studio delle psicosi (Garrabé, 1992, p. 85).

Eugen Bleuler (1857-1939) si oppose alla definizione Kraepeliniana di "dementia praecox", sostenendone una natura più complessa ed eterogenea, comprendente sia una componente neurobiologica (in accordo con Kraepelin), sia elementi di tipo ambientale. Fu lui, nel 1908, a coniare il termine 'schizofrenia', derivante dal greco σχίζω (schizo, diviso) e φρήν (phren, cervello), che significa "mente divisa", volendo così indicare la caratteristica psicopatologica centrale in questi pazienti e cioè una frammentazione della realtà percepita, sia interna sia esterna (Bleuler, 1911). Secondo questa visione, accettata e condivisa da molti, il deterioramento cognitivo non costituiva il sintomo fondamentale della schizofrenia, ma alcuni sintomi da lui denominati "primari" ne rappresentavano il core psicopatologico - le cosiddette "quattro A", quali autismo, appiattimento affettivo, ambivalenza e compromissione della funzione

associativa idetica -, mentre sintomi quali allucinazioni e deliri erano indicati come “secondari”.

Verso la fine degli anni settanta Engel (1977) descrisse un modello di casualità multifattoriale detto *bio-psico-sociale*: secondo questo modello, l’insorgere della patologia non è ascrivibile ad un solo fattore, ma per comprendere l’insorgenza ed il decorso delle malattie mentali è necessario prendere in considerazione l’interazione continua tra *fattori biologici* (fattori genetici e traumi perinatali), *fattori psicologici* (le tappe dello sviluppo ovvero i passaggi di età, le esperienze, i traumi, le dinamiche relazionali, i conflitti, le separazioni, il modo di affrontare gli eventi della vita, gli ostacoli, le difficoltà, gli inconvenienti, i lutti, gli stili comunicativi e le vicende personali) ed i *fattori sociali* (ostilità da parte dell’ambiente, emarginazione, isolamento sociale, le condizioni di vita e di lavoro, le condizioni socio-economiche, culturali ed ambientali) (Turchi et al., 2007).

In tal senso, il concetto di interazione, assieme al riconoscimento della vulnerabilità individuale, consente di porre in una prospettiva corretta anche l’impatto degli eventi di vita sulla persona. Gli eventi, pertanto, assumerebbero significati diversi a seconda del valore che dà loro la persona che si trova a viverli, così come, una situazione di pressione, anche lieve, può causare scompensi nel lungo periodo, in taluni soggetti ma non in altri.

Negli ultimi vent’anni la visione kraepeliniana sulla psicosi è stata recuperata e valorizzata alla luce dei progressi fatti nello studio della schizofrenia, sollevando un acceso dibattito in ordine alla natura funzionale o organica del disturbo (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009). Le ricerche nate intorno alla “teoria eziopatogenetica del neurosviluppo” hanno evidenziato la presenza di disturbi cognitivi nei pazienti affetti da schizofrenia (Keefe & Harvey, 2012). La percentuale dei pazienti con un profilo neuropsicologico nella norma è, infatti, bassa e generalmente compresa tra il 15% e il 30% ; si è inoltre osservato come il funzionamento cognitivo di questi soggetti risulti inferiore rispetto a quanto ci si aspetterebbe per il loro livello premorbo e per il livello e contesto socio-culturale in cui sono inseriti (Keefe et al., 2005). Dai dati pubblicati risulta che in media la

performance cognitiva si colloca da 1 a 2 deviazioni standard al di sotto dei controlli sani in numerosi domini (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007): la compromissione cognitiva risulta presente già al primo episodio psicotico e interessa l'attenzione, la velocità di processazione, le funzioni esecutive, la working memory e la fluenza verbale, tutte funzioni la cui sede è localizzata a livello dei lobi frontali e temporali. Recenti studi longitudinali hanno mostrato che i soggetti con schizofrenia si distinguono dai coetanei già nella prima infanzia a livello di molti indicatori di sviluppo, ad esempio per l'età alla quale raggiungono le principali tappe di crescita, il livello di capacità cognitive, i risultati scolastici, lo sviluppo motorio e neurologico, le capacità sociali e la presenza di problematiche di ordine psicologico (Mura, Petretto, Bhat, & Carta, 2012).

Attraverso uno studio di coorte, alcuni ricercatori (Reichenberg et al., 2010) hanno dimostrato che i soggetti che da adulti avrebbero sviluppato la malattia mostravano già in epoca infantile deficit nello sviluppo neuro-motorio, linguistico e cognitivo. In una review (Lesh, Niendam, Minzenberg, & Carter, 2011) vengono citati numerosi studi nei quali anche soggetti ad alto rischio di sviluppare psicosi, perché parenti di primo grado di pazienti affetti da schizofrenia, presentino performance cognitive alterate, tra cui deficit a carico di attenzione, funzioni esecutive e working memory, velocità di processazione e memoria verbale, anche se tali alterazioni risultano di entità minore rispetto a quelle esibite dai soggetti al primo episodio psicotico.

Gli studi sulle funzioni neuro cognitive hanno cercato di individuare le disfunzioni cognitive nucleari della schizofrenia, mettendo in evidenza la presenza di deficit nella maggioranza dei domini (Harvey, Green, Bowie, & Loebel, 2006). Recentemente il gruppo di esperti del progetto MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), afferenti al National Institute of Mental Health (NIMH), si è occupato di identificare le aree cognitive alterate nella schizofrenia, identificandone sette principali, quali: velocità di elaborazione e processazione, attenzione, memoria di lavoro, apprendimento verbale, apprendimento visivo, ragionamento, cognizione sociale e problem solving (Nuechterlein et al., 2008).

1.2 *La schizofrenia e il DSM 5*

La schizofrenia viene oggi considerata una tra le più devastanti malattie mentali a causa di numerosi fattori, quali la precocità d'esordio, la gravità sintomatologica e la frequente cronicizzazione. Tali fattori possono determinare un rapido deterioramento dell'autonomia del soggetto in diverse aree funzionali (area affettiva, relazionale e lavorativa) con conseguente tendenza all'isolamento sociale (Vita, 2014).

Analizzando l'andamento della patologia, si possono distinguere generalmente una fase prodromica, una fase acuta e una residua (Lieberman, 2001).

La fase prodromica precede l'insorgenza vera e propria del disturbo. Durante questa fase, si possono osservare segni precoci di deterioramento nel funzionamento personale, comportamenti insoliti e bizzarri, ideazione ed esperienze percettive insolite, scarsa cura di sé, riduzione delle iniziative e disinteresse nelle attività sociali. Nella fase prodromica il soggetto può sperimentare episodi di depersonalizzazione, che può essere *allopsichica* (estraneità nei confronti della realtà esterna), *autopsichica* (il soggetto ha la sensazione che le sue idee non abbiano origine da lui, avviene il cosiddetto "furto del pensiero"), o *somatopsichica* (parti del proprio corpo sono avvertite come estranee). Inoltre, potrebbe verificarsi quella che viene definita "esperienza della fine del mondo", in cui il paziente ha la sensazione che qualcosa di terribile e catastrofico stia per accadere (Invernizzi & Bressi, 2016). Tale fase può durare da alcuni giorni a mesi prima di sfociare nella fase attiva, caratterizzata da una sintomatologia positiva e negativa (Andreasen, 1990).

Con il termine sintomo positivo, indichiamo quei comportamenti nuovi che non si manifestano nelle persone sane, ma sono presenti nelle persone affette da schizofrenia. A questa categoria appartengono, per esempio, i deliri: errate convinzioni, contrarie alla realtà, durature e fermamente sostenute dal soggetto malgrado qualunque evidenza che confuti quel pensiero.

I deliri, secondo Jaspers (1913), hanno tre caratteristiche, quali, l'essere caratterizzati da assoluta certezza soggettiva (la convinzione con la quale vengono mantenuti i contenuti deliranti), l'inaccessibilità alla critica e al ragionamento (ogni prova, seppur inconfutabile ed incontestabile, della falsità della convinzione viene sistematicamente rifiutata) e l'evidente absurdità del contenuto (Sarteschi & Maggini, 1982).

In relazione al contenuto del delirio si distinguono diverse tipologie di deliri, quelli di maggior riscontro nella schizofrenia sono i deliri di persecuzione e appartengono a questa categoria: il delirio di persecuzione propriamente detto (convinzione di essere oggetto di molestie, attacchi, persecuzioni o cospirazioni da parte di figure definite o non ben determinate, isolate o da un gruppo di persone), il delirio di nocimento (convinzione che qualcuno voglia danneggiarlo), il delirio di riferimento (convinzione che le azioni, le parole e gli eventi siano riferiti, di solito in termini negativi, in modo specifico a sé), il delirio di influenzamento (tra tutti, quello che più caratterizza la schizofrenia ed è rappresentato dalla convinzione che i propri pensieri, emozioni, e comportamenti siano imposte da forze esterne), il delirio di veneficio (convinzione che qualcuno stia attentando alla propria vita attraverso varie modalità di avvelenamento), ed infine, il delirio di rivendicazione o di querela (convinzione di aver subito un'ingiustizia e ricerca conseguente di una riparazione per via legale e tramite comportamenti antisociali) (Sarteschi & Maggini, 1982; Cassano & Tundo, 2006); i deliri di grandezza che comprendono, ad esempio, il delirio megalomane (il contenuto del delirio riguarda un sentimento esagerato della propria importanza, potere, conoscenza o identità convinzione di possedere capacità uniche e formidabili), il delirio erotomane (consiste nella convinzione di essere amati da una persona estranea, solitamente appartenente a una classe sociale superiore), il delirio di potenza (il soggetto si identifica con convinzione con personaggi storici attuali o del passato), il delirio genealogico (convinzione di essere discendente di personaggi illustri), il delirio inventivo (il soggetto si auto-attribuisce delle invenzioni di notevole importanza), e il delirio di riforma (il soggetto è convinto di essere stato inviato da Dio per modificare la società o la religione)

(Sarteschi & Maggini, 1982); i deliri mistici, riguardano esperienze deliranti di tipo religioso e spirituale. Il paziente con delirio mistico può essere convinto di essere in contatto e in comunicazione con Dio, di essere il suo prescelto e di avere un rapporto privilegiato con lui oppure di essere un incaricato di Dio e di compiere gesta grandiose (Sarteschi & Maggini, 1982; Cassano & Tundo, 2006).

Rientrano tra i sintomi positivi anche le allucinazioni, intese come gravi alterazioni della funzione percettiva, nelle quali si ha percezione di un oggetto che non esiste nella realtà. Le caratteristiche delle allucinazioni sono l'assenza dello stimolo esterno, l'idoneità sensoriale, la proiezione spazio-temporale, la mancanza di capacità critica del disturbo e la possibilità che le allucinazioni attivino comportamenti conseguenziali.

Le allucinazioni si differenziano in base alle modalità sensoriali interessate. Nella schizofrenia le forme allucinatorie più frequenti sono quelle uditive, seguite poi, in ordine, da quelle visive e molto meno frequentemente da quelle tattili, cenestesiche, olfattive e gustative (Pancheri, 2007).

La complessità delle allucinazioni uditive può variare da percezioni uditive elementari (come ronzii, fischi, colpi ecc.) fino a voci umane singole o multiple confuse oppure chiaramente distinguibili. La persona sente delle voci immaginarie che possono essere amichevoli e rassicuranti oppure imperative (impartiscono comandi, talvolta con conseguenze disastrose per il paziente o per altri) o critiche nei confronti dell'operato del paziente (Cassano & Tundo, 2006). Infine, vi sono i disturbi del movimento, ad esempio, una persona che tende a ripetere lo stesso gesto o movimento più volte.

I sintomi negativi, caratterizzati da una diminuzione o dalla perdita di una funzione per il paziente, sono più difficili da definire ed identificare rispetto ai precedenti. Spesso la sintomatologia negativa, in assenza di quella positiva, viene trascurata poiché consta di comportamenti che difficilmente portano a pensare immediatamente alla schizofrenia ma, piuttosto, a sintomi di altre malattie mentali, come ad esempio la depressione. Tra i sintomi negativi vi sono la povertà di contenuto del linguaggio (alogia), l'appiattimento affettivo

(apatia), l'asocialità, la mancanza di piacere (anedonia) e l'assenza di volizione (abulia) (Foussias, 2010).

La fase attiva può avere una durata variabile di mesi oppure anni per evolvere poi in una fase residua, caratterizzata da una marcata compromissione della funzionalità socio-lavorativa, riduzione degli interessi, ritiro sociale, scarsa attenzione all'igiene e all'aspetto esteriore.

La modalità d'insorgenza può variare, infatti, diversi soggetti non vanno incontro a un periodo prodromico, ma la patologia insorge con un episodio acuto improvviso e abbastanza florido oppure, in altri casi, la patologia si trasforma in un disturbo cronico, in cui la persona non è mai libera da sintomi, sebbene la severità di questi ultimi sia variabile nel tempo.

Uno dei sistemi maggiormente utilizzati per formulare la diagnosi di schizofrenia è il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, noto anche con la sigla DSM. Questo è uno dei sistemi nosografici per i disturbi mentali o psicopatologici più utilizzati da medici, psichiatrici e psicologi di tutto il mondo, sia nella pratica clinica sia nell'ambito della ricerca. La prima versione risale al 1952 (DSM-I) e fu redatta dall'American Psychiatric Association (APA). Da allora vi sono state ulteriori edizioni ed attualmente è giunto alla quinta edizione (APA, 2014).

Il DSM è un sistema di classificazione psicopatologica "ateorico", volto ad identificare e differenziare le diverse sindromi senza far riferimento a specifiche teorie del funzionamento mentale e sulla base delle sole evidenze osservabili e auto-riferite dal paziente.

La descrizione nosografica del DSM IV- TR (2000) comprendeva 5 sottotipi di schizofrenia: paranoide, disorganizzata, catatonica, indifferenziata e residua. Questa sotto-tipizzazione scompare con il DSM-5 a causa della loro limitata stabilità nel tempo, scarsa affidabilità e poca validità scientifica.

I criteri diagnostici per la schizofrenia sono (DSM-5, 2014):

A. Devono essere presenti due o più tra i seguenti sintomi: deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico, sintomi negativi.

B. Per una significativa parte di tempo dall'esordio del disturbo, il livello di funzionamento in una o più delle aree principali (come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé) è marcatamente al di sotto del livello acquisito prima dell'esordio.

C. Durata: segni continuativi del disturbo persistono per almeno 6 mesi. Questo periodo deve includere almeno 1 mese di sintomi (o meno se trattati con successo) che soddisfino il Criterio A (cioè, sintomi della fase attiva), e può includere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi ultimi, i segni del disturbo possono essere manifestati soltanto da sintomi negativi o da due o più sintomi elencati nel Criterio A presenti in forma attenuata (es., convinzioni strane, esperienze percettive inusuali).

D. Il disturbo schizoaffettivo e il disturbo depressivo o bipolare con caratteristiche psicotiche sono stati esclusi perché (1) non si sono verificati episodi depressivi maggiori o maniacali in concomitanza della fase attiva dei sintomi, oppure (2) se si sono verificati episodi di alterazione dell'umore durante la fase attiva, essi si sono manifestati per una parte minoritaria della durata totale dei periodi attivi e residui della malattia.

E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (ad es. una sostanza di abuso, un farmaco) o a un'altra condizione medica generale.

F. Se c'è una storia di disturbo dello spettro autistico o di disturbo della comunicazione a esordio infantile, la diagnosi aggiuntiva di schizofrenia viene posta soltanto se sono presenti consistenti deliri e allucinazioni per almeno un mese (o meno se trattati con successo), in aggiunta agli altri sintomi richiesti per la schizofrenia.

1.3 Fattori di rischio per l'insorgenza della schizofrenia

Uno degli aspetti maggiormente attenzionati rispetto al rischio di insorgenza della malattia è la vulnerabilità alla schizofrenia (Jablensky, 2000; McGorry, 2000; Crow, 2000), concetto strettamente legato alla multifattorialità eziologica. L'ubiquitarietà del disturbo, come dimostrato dall'IPSS negli anni '80 (Sartorius et al., 1986), nonché la presenza nella popolazione di sintomi isolati rendono ragionevole l'ipotesi che la vulnerabilità sia legata ad una differente esposizione dei soggetti schizofrenici a diversi fattori di rischio variamente distribuiti nell'ambiente in cui si vive, tanto biologici quanto psico-sociali. Il concetto di vulnerabilità rimane tuttavia non del tutto chiaro in quanto non ha una definizione univoca; nasce infatti come espressione di ipotesi biologiche favorite dalle ricerche sulla familiarità del disturbo ma si estende anche a concetti più ampi quali l'impronta lasciata da traumi precoci (Janssen et al 2004) che sembrano ridurre la soglia di sensibilità allo stress (Corcoran et al., 2003) o filogenetici come l'ipotesi di Crow che correla la vulnerabilità all'evoluzione della specie e alla lateralizzazione di funzioni cerebrali tra le quali prevale il linguaggio (Crow, 1998). In quest'ultimo caso non si spiega tuttavia cosa determini l'insorgenza della schizofrenia in così pochi casi e perché proprio in quelli. Anche l'ipotesi poligenica, che va sempre più affermandosi, ha degli aspetti piuttosto oscuri. Infatti, il "modello della soglia multifattoriale" (Gottesman & Shield, 1967) ci dice che "l'espressione di un tratto dipende molto meno da quali geni sono coinvolti che dal numero di essi" (Hallmayer, 2000) aumentando così la difficoltà nell'individuazione dei singoli geni coinvolti e della loro importanza nel favorire il disturbo. Weinberger (2002) ipotizza che un singolo gene coinvolto in un disturbo mentale non influisca sul rischio molto oltre il valore di 1,5.

Anche l'associazione tra la schizofrenia ed un determinato danno genetico è dubbia risultando dagli studi sulla familiarità della schizofrenia che la vulnerabilità va oltre il disturbo stesso e

comprende un ampio ventaglio di comportamenti problematici e di disordini (Hallmayer, 2000). A tal proposito Tkachev et al (2003) mostrano come, in campo genetico, la schizofrenia condivide con il disturbo bipolare aspetti eziologici e patofisiologici.

In conclusione, l'eterogeneità genetica che dovrebbe spiegare il fenomeno sembra rispecchiare l'eterogeneità eziologica intesa in senso più esteso a cui accennavo prima che, per l'appunto, spiega poco e fa immaginare molto. Così è la stessa "biologia" della schizofrenia che finisce col valorizzare i fattori ambientali in quanto elementi necessari quantomeno a favorire l'emergere di quegli aspetti che in alcuni soggetti costituiscono il substrato biologico per lo sviluppo della schizofrenia (Warner, 1999; Tsuang, 2000).

Tra i fattori di rischio, vi sono i cosiddetti "Rischi fissi" (Kraemer et al, 1997; McGorry, 2000) quali il rischio genetico, il sesso, la stagione di nascita, cioè fattori su cui non è possibile intervenire e che sono solo oggetto di studio per il possibile contributo alla comprensione del disturbo.

Tra i rischi fissi primeggia per importanza e per numerosità degli studi il rischio relativo agli aspetti di familiarità del disturbo. La correlazione tra grado di parentela e rischio di contrarre la schizofrenia è ormai un dato consolidato. Esso oscilla tra il 2% (a fronte di un rischio lifetime nella popolazione generale dell'1%) tra cugini di I° grado ed oltre il 45% tra gemelli monozigoti o nel caso si abbiano entrambi i genitori schizofrenici (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling, 2001; Tsuang, 2000).

Nelle tabelle degli autori sopra menzionati sulle percentuali di rischio in relazione al grado di parentela, emergono dati interessanti. Al più basso livello di rischio, ma comunque ad un valore doppio rispetto alla popolazione generale, compare, oltre ai cugini, anche il partner che con la familiarità genetica non ha nulla a che vedere, mentre ha una grande importanza per quanto riguarda gli aspetti relazionali. Come possa essere interpretato questo dato è dubbio essendo possibile tanto un fenomeno di assortative mating, fenomeno particolarmente conosciuto nell'ambito di coloro che abusano di sostanze (Merikangas & Risch, 2003), quanto un possibile effetto

stressogeno legato al burden a cui vanno incontro i familiari di pazienti schizofrenici (Tennakoon et al., 2000; Magliano et al., 2002).

L'espressione però più significativa dell'importanza dell'interazione tra fattori genetici e ambientali è data dagli studi sui gemelli monozigoti. Infatti, di fronte ad una concordanza attesa del 100% si ha una concordanza reale intorno al 50% per una modulazione dei fattori genetici da parte di quelli ambientali (Tsuang, 2000; Corsico et al., 2001). Gottesman e Erlenmeyer-Kimling (2001) sostengono che " il ruolo dei fattori genetici nell'eziologia della schizofrenia è molto forte ma non deterministico o fatalistico" così che è impossibile prevedere la loro influenza sia prima che si manifesti il disturbo che dopo. Cannon et al. (1998) hanno stimato che in una popolazione di gemelli monozigoti e dizigoti dello stesso sesso i fattori genetici influivano sulla vulnerabilità alla schizofrenia per l'83% (dato sostanzialmente confermato in una recente metanalisi di Sullivan et al, (2003) e il resto era dovuto ai fattori ambientali il che testimonierebbe che questi ultimi hanno anche un effetto fortemente protettivo se la concordanza tra gemelli è di molto inferiore alla percentuale attesa dalla sola influenza genetica. Del resto, tra i figli di genitori schizofrenici sembrerebbe più facile trovare disturbi della sfera cognitiva (deficit dell'attenzione nel 58% dei casi e della memoria verbale nell'83% dei casi) e/o motoria (75% dei casi) che una schizofrenia franca (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000), espressione quindi di una vulnerabilità che richiede ulteriori fattori di rischio affinché si manifesti il disturbo nella sua interezza. Al contrario, se si ricerca la familiarità tra i soggetti affetti dal disturbo, si constata che la percentuale è piuttosto bassa, si oscilla infatti tra il 5,5 % (Mortensen et al, 1999) ed il 20% (Jablensky, 2000) dei soggetti schizofrenici. Tale dato va considerato però come approssimativo per la difficoltà di indagare nell'ambito della famiglia di soggetti schizofrenici. Infatti alcuni soggetti, sia in qualità di genitori che di figli, con un corredo genetico ad alto rischio possono non apparire francamente schizofrenici pur essendo presenti sintomi isolati correlabili al disturbo.

Kinney et al. (1997) hanno riportato un alto Thought Disorder Index tra i genitori biologici di soggetti schizofrenici, mentre tale

indice non è risultato alto tra i genitori adottivi di soggetti schizofrenici o tra i controlli. Del resto Gottesman & Bertelsen (1989) hanno mostrato che i figli di gemelli monozigoti in cui uno dei due era affetto da schizofrenia avevano la stessa probabilità di contrarre il disturbo indipendentemente dal fatto che il genitore fosse diagnosticato come schizofrenico o meno. Se a coloro per i quali è dimostrabile una familiarità si aggiungono coloro che presumibilmente ereditano una vulnerabilità in rapporto a fattori genetici correlabili all'età del padre (oltre i 50 anni il rischio si triplica per probabili "errori di copia" dovuti alle numerose divisioni degli spermatozoi) (Brown et al, 2002; Malaspina et, al 2001; Byrne et al, 2003) certamente si riduce ulteriormente il numero di soggetti in cui non vi è un fattore ereditario di tipo genetico ma non al punto da rendere le alterazioni genetiche onnipresenti nella popolazione di soggetti affetti da schizofrenia.

L'importanza della famiglia nello sviluppo del disturbo non riguarda tuttavia il solo aspetto genetico. Numerosi sono gli studi che tentano di mettere in risalto componenti "non genetiche" nell'ambito della famiglia in grado di condizionare la nascita del disturbo. Molti di questi studi sono nati proprio dalla necessità di verificare fino a che punto la familiarità del disturbo fosse imputabile ai soli fattori genetici. A questo gruppo appartengono gli studi sui figli adottivi, in particolare sui gemelli. In alcuni di essi la componente genetica è confermata essendo evidente una più alta percentuale di soggetti schizofrenici o affetti da disturbi che rientrano nello spettro schizofrenico tra soggetti adottati i cui genitori biologici sono affetti dal disturbo rispetto ai controlli (Heston, 1966; Rosenthal et al, 1971; Tienari et al., 1987; Tienari et al., 1994), come del resto è stato dimostrato che vi è una maggiore frequenza di genitori biologici schizofrenici tra soggetti adottati affetti dal disturbo (Kety et al, 1992). Ma al contempo Tienari ha mostrato come la presenza di una famiglia adottiva disturbata favorisca l'insorgere della schizofrenia o disturbi dello spettro rispetto ad una sana (Tienari et al., 1994; Tienari et al., 2004). Analogo risultato ha ottenuto Wahlberg che ha mostrato come un alto livello di Communication deviance tra i genitori adottivi favorisca l'emergere di disturbi del pensiero in soggetti ad alto rischio

biologico mentre tale fenomeno si riduce con genitori con bassa Communication deviance (Wahlberg et al, 1997). Addirittura Johnson et al. Nel 2001 (Tienari et al, 2004) mostrarono come un comportamento maladattivo dei genitori fosse un predittore di patologia psichiatrica dei figli, maggiore di una diagnosi psichiatrica franca. Sembra vero anche il processo opposto: infatti i figli adottati di genitori biologici affetti da disturbo di personalità antisociale e abuso di sostanze influenzano il comportamento dei genitori adottivi attraverso atteggiamenti più ostili ed antisociali dei controlli (Ge et al., 1996). Questo studio testimonia la reciprocità delle pressioni ambientali tra genitori e figli nonché l'interazione tra genoma ed "enviroma".

I fattori ambientali intrafamiliari chiamati in causa per spiegare l'influenza di genitori schizofrenici sui loro figli sono stati diversi. Goodman ha rilevato che le madri schizofreniche confrontate con le madri depresse creano un ambiente più povero caratterizzato da bassa stimolazione al gioco, minori esperienze di apprendimento, minor coinvolgimento emozionale e verbale (Goodman, 1987). Anche un alto livello di communication deviance e affective style (misura di un atteggiamento tendenziale della famiglia verso il paziente: sostegno, critica, colpevolizzazione, intrusività) possono favorire la schizofrenia (Goldstein, 1987; Goodman, 1987).

In generale la famiglia potrebbe avere un effetto positivo sulla qualità della vita di soggetti schizofrenici se si potesse estendere al di là dei confini geografici e temporali della ricerca il dato emerso in un confronto tra una realtà statunitense (Boulder) ed una italiana (Bologna) in cui emerge un aspetto protettivo della famiglia (Warner et al., 1998).

Gli studi sull' Emotività Espressa (EE) invece non hanno mostrato alcun rapporto tra questa e lo sviluppo della schizofrenia salvo una maggiore sensibilità dei familiari ad alta EE ai sintomi del disturbo, con una conseguente reattività più intensa, rispetto a quelli a bassa EE (Bertrando, 1997). È emerso però una maggiore vulnerabilità ai life events tra i soggetti con genitori con alta EE (Leff et al., 1980).

Nell'ambito delle differenze di genere all'interno del rischio familiare si è visto che vi è una più marcata correlazione tra il sesso femminile e genitori affetti dal disturbo (Wolyniec et al., 1992) come se il determinismo genetico fosse più marcato nelle donne rispetto agli uomini.

Riguardo alla specificità genetica nella schizofrenia essa sembrerebbe inficiata da diversi lavori. Cardno et al. (2002) evidenziano una condivisione del rischio genetico tra sindromi schizofreniche, schizoaffettive e maniacali. Anche Schurhoff et al. (2003) hanno trovato una predisposizione ereditaria ai deliri comune ai familiari di primo grado di pazienti affetti da schizofrenia e da disturbo bipolare suggerendo una sovrapposizione genetica, quantomeno per la dimensione del delirio. Schubert & McNeil mostrano invece un aumento di frequenza di patologie dell'asse I e II del DSM III-R in figli di madri schizofreniche (Niemi et al. 2004) e Tienari et al. (2003) mostrano che madri con patologie nell'ambito dello spettro schizofrenico favoriscono nei figli adottati tanto la comparsa di schizofrenia che di disturbi dello spettro (in particolare la personalità schizotipica).

Si può dire che la vulnerabilità familiare sembra più orientare a favorire disturbi nell'ambito dello spettro schizofrenico piuttosto che della schizofrenia in senso stretto.

Cannon et al. (2002) riassumono efficacemente le complicanze ostetriche, che possono rappresentare un fattore di rischio nella genesi della schizofrenia, in tre ambiti. Il primo comprende le complicanze in gravidanza quali emorragie durante il parto, diabete, incompatibilità Rh, preeclampsia. Seguono i disturbi legati ad una crescita e sviluppo fetale anormali quali il basso peso alla nascita, le malformazioni congenite, la ridotta circonferenza cranica. Per ultime considerano le complicanze da parto quali l'atonia uterina, l'asfissia ed il parto cesareo. Tutte queste possibili complicanze non vanno generalmente oltre un rischio superiore a 2 e questo valore non particolarmente alto apre molti dubbi sull'attendibilità dei dati soprattutto se ottenuti con studi caso-controllo (così come affermato anche da Crow, 2000). Alcuni dati come quello riportato dalla WHO (2002) circa l'associazione tra basso peso alla nascita e aumentato rischio di

malattie non mentali (malattie coronariche, stroke, ipertensione e diabete non insulino dipendente) pone il problema dell' aspecificità delle conseguenze di alcune complicanze ostetriche. A tal riguardo Tsuang et al. (2002) suggeriscono che vi possa essere una predisposizione genetica che favorisce il rischio perinatale dal momento che questo si correla in maniera maggiore alla schizofrenia se la madre è schizofrenica (Parnas et al., 1982), come del resto la bassa incidenza di schizofrenia tra soggetti con ipossia fetale suggerisce, anche in questo caso, l'esistenza di fattori predisponenti di natura genetica (Cannon et al, 2000).

D'altro canto non si può escludere che possano intervenire altri fattori non genetici. Warner (1999) infatti riporta che nella realtà statunitense tra le donne schizofreniche il rischio di parto prematuro o di un neonato sottopeso supera il 50% con conseguente aumento del rischio di sviluppare disturbi, come abbiamo visto prima, quali la schizofrenia o altre patologie organiche. L'aumento di complicanze ostetriche sarebbe legato, in questo caso, a fattori indiretti collegati alla schizofrenia quali il fumo, l'alcol, l'uso di sostanze e la povertà. È quindi ipotizzabile il convergere di fattori che finiscono per favorire la nascita di soggetti con un destino di schizofrenici se le madri sono schizofreniche in seguito al sommarsi di elementi genetici, comportamentali e ambientali che comportano un aumento consistente del rischio in questa popolazione. La nascita nel periodo invernale mostra un rischio di poco superiore all'unità (Mortensen et al, 1999; Hultman et al., 1999; Fouskakis et al., 2004) così da apparire più un aspetto aneddótico che un dato scientifico. Più consistenza sembrano avere le infezioni respiratorie nel secondo trimestre di gravidanza, anche per le possibili implicazioni eziopatogenetiche, con un fattore di rischio che si aggira intorno a 2 (Brown et al., 2000; Limosin et al., 2003).

Dalle indicazioni presenti in letteratura sembra quindi necessario aumentare il livello di vigilanza sulle complicanze ostetriche ponendo particolare attenzione alle madri schizofreniche che sembrano correre più rischi per i motivi su esposti.

Sinora sono stati illustrati i fattori di rischio che preesistono al parto o compaiono alla nascita. Potrebbe essere utile soffermarsi un

attimo sul luogo di nascita in quanto il nascere in area urbana rispetto all'area rurale comporta un RR di 2,4 (con un rischio attribuibile molto alto, 34,6%) per Mortensen et al. (1999) e di 1,47 per van Os et al. (2001). Oltre la schizofrenia anche la depressione sembra aumentare nelle aree urbane più popolate (con un rapporto dose-risposta rispetto alla densità abitativa per entrambe le patologie), anche se ad un livello minore (se non altro per le forme più gravi di depressione) (Sundquist et al., 2004), mostrando così una certa aspecificità di questo fattore di rischio la cui reale natura è peraltro di dubbia interpretazione (van Os, 2004). Tsuang (2000) correla questi dati alla maggiore densità abitativa e allo stress ambientale che ne può derivare "causato da eccessivo rumore, inquinazione, crimini, divorzi e altri fattori sociali negativi che possono favorire lo sviluppo della schizofrenia in soggetti geneticamente vulnerabili".

Altro elemento discriminante rispetto ai soggetti sani è l'appartenenza ad etnie diverse da quelle storicamente presenti nell'area indagata. Boydell et al. (2001) mostrano che a Londra le minoranze etniche non bianche hanno un rischio che va da 2,38 a 4,4. La variazione in questo caso è legata al rapporto tra la popolazione di colore e quella bianca (la maggiore presenza di soggetti della stessa etnia è un elemento protettivo). Se quindi per un verso la condivisione di spazi e cultura potenzialmente ghettizzanti sembrano essere elementi protettivi per gli immigrati, altrettanto può dirsi dell'integrazione con la cultura che li ospita dal momento che in Danimarca il rischio tra immigrati di seconda generazione è inferiore rispetto a quello di immigrati di prima generazione (1,92 vs. 2,45) (Cantor-Graae et al., 2003). Svantaggiati risultano anche coloro che nascono in aree povere o in classi sociali basse (RR 2,1), se poi appartengono ad entrambe le categorie il RR aumenta a 8,1 (Harrison et al., 2001).

Un'altra sfortunata condizione di vita avviene qualora si subisca un trauma precoce (in particolare l'abuso sessuale nell'infanzia). Questo evento non sembra essere però fattore di rischio specifico per la schizofrenia (quando presente si evidenziano prevalentemente sintomi positivi) ma anche per altri disturbi quali il disturbo bipolare, tendenza al suicidio e schizotipia (la gravità

sintomatologica sembra essere in rapporto alla intensità del trauma) (Janssen et al., 2004).

Ultimo fattore di rischio, ma non per importanza, è l'utilizzo di sostanze psicoattive. La letteratura in questo campo è piuttosto ricca per cui richiederebbe una trattazione specifica. Mi soffermerò su un unico lavoro che risulta particolarmente convincente nel dimostrare che vi è un rischio doppio di sviluppare la schizofrenia tra coloro che hanno usato cannabis in età giovanile rispetto a chi non ne ha fatto uso. Il rapporto sarebbe correlabile non ad un meccanismo autoterapeutico in seguito alla comparsa dei sintomi prodromici (in tal caso l'uso di cannabis sarebbe un effetto e non una causa del disturbo) ma ad un effetto diretto della sostanza (Arsenault et al., 2004). È stato inoltre accertato che coloro che hanno una doppia diagnosi hanno un adattamento sociale e un funzionamento cognitivo premorbo migliore rispetto a coloro che, affetti dal disturbo, non hanno mai fatto uso di sostanze (Sevy et al., 2001; Lammertink et al., 2001). Se si aggiunge il dato che soggetti ad alto rischio (familiarità, sintomi sottosoglia) non aumentano tale rischio se usano cannabis (Phillips et al., 2002), viene confermato il dato che la cannabis, e a maggior ragione gli psicostimolanti, possono essere determinanti nel favorire lo sviluppo della schizofrenia in soggetti non geneticamente predisposti.

1.4 Dati epidemiologici

Al giorno d'oggi, si stima che l'1% della popolazione mondiale sia affetta dalla malattia, che si presenta in una forma cronica, grave e soprattutto invalidante. Si stima infatti che la patologia sia responsabile del'1,1% del totale di anni di vita persi a causa della disabilità e del 2,8% complessivo di anni vissuti in condizioni di disabilità (OMS, 1992).

In Italia attualmente le persone affette da disturbo schizofrenico sono 245.000 (ISS, 2017).

L'esordio della patologia avviene generalmente nell'adolescenza o nella prima giovinezza, con un'incidenza massima tra i 15 e i 35 anni, e con un valore medio dell'età di insorgenza tra i 22 o i 23 anni (Kessler, Amminger et al.2007).

L'*incidenza* della schizofrenia, cioè il numero di nuovi casi insorti in un determinato periodo di tempo all'interno di una certa popolazione, varia in modo significativo nelle diverse aree geografiche con un valore mediano di 15,2 casi per 100.000 abitanti ogni anno (McGrath, Saha et al., 2004).

La *prevalenza*, invece, si aggira tra lo 0,3 e lo 0,7% e descrive il numero di persone affette da schizofrenia in un dato momento in una certa popolazione (DSM-5, 2014). Alcuni studi ci indicano che il tasso d'incidenza è più elevato nel sesso maschile che in quello femminile, con un valore mediano di 1,40 (Picchioni, 2007).

L'esordio è maggiormente precoce negli uomini rispetto alle donne, con un ritardo medio nel sesso femminile di 3-4 anni rispetto al sesso maschile. Oltre ad un'età di esordio più precoce, nei maschi il disturbo tende a presentare un decorso più grave, con maggiori sintomi negativi, minore probabilità di guarigione ed un esito peggiore.

CAPITOLO 2

COGNITIVITA' E SCHIZOFRENIA

I deficit cognitivi vengono attualmente considerati un sintomo fondamentale della schizofrenia (Bryce et al., 2018). È noto che tali disfunzioni cognitive costituiscono un fattore predittivo negativo del funzionamento sociale e lavorativo del soggetto, oltre che della qualità di vita, e un fattore limitante il successo degli interventi riabilitativi psicosociali (Alptekin et al., 2005; Green et al., 2000; Milev et al., 2005). Per tali considerazioni, il trattamento dei deficit cognitivi è divenuto un target rilevante nella terapia della schizofrenia. Gli interventi di tipo farmacologico si sono dimostrati in grado di migliorare solo parzialmente la componente cognitiva della schizofrenia: in particolare gli antipsicotici di prima generazione hanno dimostrato un impatto per lo più negativo, mentre gli antipsicotici di nuova generazione hanno rivelato una capacità solo modesta di migliorare le funzioni cognitive (Davidson et al., 2009; Mortimer et al., 2007; Woodward et al., 2005).

Nel corso degli ultimi anni sono state pertanto proposte ed elaborate differenti strategie e specifiche tecniche non farmacologiche di training cognitivo, volte a migliorare la performance cognitiva, con l'ambizione di ottenere, indirettamente, anche un miglioramento dell'esito clinico e funzionale dei pazienti con schizofrenia. Tale obiettivo terapeutico si basa sul presupposto che i deficit cognitivi siano in qualche misura modificabili e che nuove abilità, a supporto di quelle perdute, possano essere effettivamente sviluppate (Vita, A; Barlati, 2018).

2.1 I deficit cognitivi

I deficit del funzionamento cognitivo appaiono presenti nella maggior parte dei pazienti schizofrenici, e si tratta di alterazioni estremamente comuni nella malattia. L'aggiunta del peggioramento cognitivo come criterio diagnostico per la schizofrenia è stato attentamente valutato (Tandon & Maj, 2008; Kahn & Keefe, 2013) ma nessuna variazione è stata effettuata rispetto al DSM-IV, poiché non è stata trovata una differenza significativa tra la schizofrenia e altri disturbi confinanti (Parnas, 2012). Una compromissione delle funzioni cognitive si manifesta in circa il 75-80% dei pazienti affetti da schizofrenia, con una quantificazione del deficit cognitivo che si colloca tra 1 e 2 deviazioni standard al di sotto della media della popolazione normale (Reichemberg, 2010).

Il 1970 segna l'inizio di numerosi studi negli USA aventi per oggetto la neuropsicologia della schizofrenia. Ad oggi, i deficit cognitivi sono stati accuratamente misurati e descritti come aspetti nucleari del disturbo. Essi costituiscono la componente centrale e persistente della schizofrenia, rendendosi individuabili già parecchio tempo prima che si manifesti la malattia, ostacolando i pazienti nella loro vita sociale e relazionale.

I deficit cognitivi, infatti, insorgono precocemente nei soggetti affetti da schizofrenia e sono spesso individuabili nel periodo premorbo, indicando una predisposizione allo sviluppo della malattia, sono presenti al momento dell'esordio della malattia e persistono anche nei periodi di stabilità clinica (Reichenberg & Harvey, 2007).

I ricercatori attualmente concordano sul fatto che i deficit cognitivi tendono ad essere relativamente indipendenti dalla sintomatologia, soprattutto dai sintomi positivi, rimanendo stabili durante tutta la durata di malattia (Gold et al, 2002). Mentre, non si riscontra una particolare correlazione tra gravità dei sintomi positivi e gravità dei deficit funzionali (Perlick et al.1992; Harvey et al. 2000), lo stesso non può dirsi per le alterazioni cognitive, che ostacolano il

funzionamento del soggetto e sono ritenute fattori di massima importanza in relazione al decorso della schizofrenia (Green, 1996).

Nel 1994, Brenner fece notare come i pazienti schizofrenici manifestino alterazioni specifiche di molte aree di elaborazione delle informazioni: incapacità di selezionare stimoli sensoriali rilevanti ed escludere quelli non rilevanti, di mantenere e dirigere l'attenzione in modo selettivo, di usare le informazioni precedentemente memorizzate e di identificare gli stimoli, di pensare in modo astratto, di trarre conclusioni corrette in modo deduttivo analogico o di evocare risposte appropriate a causa dell'interferenza di risposte in competizione tra loro (Brenner, 1994). I processi di elaborazione delle informazioni divengono via via sempre più dissociati, pertanto i pazienti tendono a ritirarsi sempre di più dalla realtà mettendosi in relazione con l'ambiente attraverso modalità progressivamente più frammentarie e irregolari.

In definitiva quindi, si evince come i deficit cognitivi si manifestino soprattutto a carico dell'attenzione, della memoria e delle funzioni esecutive (Bora, Yücel, & Pantelis, 2010; Heinrichs & Zakzanis, 1998), tutte funzioni la cui sede è localizzata a livello dei lobi frontali e temporali.

2.1.1 Capacità intellettuale generale

I soggetti affetti da schizofrenia mostrano livelli inferiori della funzione intellettuale generale, e il rischio di ammalarsi di schizofrenia è maggiore in persone con un QI basso (David et al., 1997). Negli ultimi anni, è stato dimostrato, infatti, come tali deficit si presentino spesso in fase premorbo, testimoniando come non possano essere considerati soltanto un effetto della sintomatologia. Ad esempio, i risultati di due meta-analisi riguardanti il Quoziente Intellettivo (QI) premorbo in soggetti che hanno in seguito sviluppato la schizofrenia, riportano la presenza di un lieve deficit cognitivo, con un QI tra 90-95 rispetto a un QI medio della popolazione di 100, con una deviazione standard di 15 (Woodberry et al., 2008; Aylward et al.,

1984). Tale dato è stato confermato in studi condotti su gemelli monozigoti, di cui uno solo affetto da schizofrenia. In tale studio, il gemello malato conseguiva sistematicamente punteggi inferiori rispetto a quello sano. Inoltre, una riduzione del QI è stata riscontrata nei bambini che, successivamente, sviluppano la malattia (Ayward, 1984). Tale riduzione tende ad aumentare con l'insorgenza della malattia, e a rimanere poi stabile (Weickert et al., 2000). D'altro canto, è bene sottolineare che le capacità intellettive di alcuni pazienti risultano conservate, pur riscontrando alterazioni specifiche e circoscritte a livello frontale (Famulari & Quattropani, 2015).

2.1.2 Attenzione

L'attenzione è una funzione psichica di base che permette la focalizzazione, volontaria o involontaria, della coscienza verso un determinato stimolo o contesto: volontaria quando è il soggetto ad orientare la propria attenzione; involontaria quando è l'oggetto o l'evento ad attrarre l'attenzione del soggetto senza un suo sforzo consapevole. L'attenzione può essere definita come l'attività di processi mentali centrali che aumentano la risposta a determinati stimoli (interni o esterni), mentre altri stimoli sono inibiti o ignorati.

Distinguiamo diversi tipi di attenzione, riconducibili a circuiti neuronali distinti e non collegati tra di loro, quali l'attenzione selettiva, l'attenzione sostenuta o concentrazione e l'attenzione divisa.

Nei pazienti affetti da schizofrenia sono state riportate alterazioni a carico di ognuna di queste componenti dell'attenzione. I deficit dell'attenzione sono considerati un disturbo frequente e preponderante della schizofrenia e una compromissione di tale abilità senza dubbio ha un impatto importante sul funzionamento del soggetto potendo inficiare diverse attività quotidiane come ad esempio guardare la televisione o leggere, fino a compromettere la capacità di comunicazione e di apprendimento. I deficit dell'attenzione sembrano

essere presenti sin dal primo episodio psicotico (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009).

Per valutare l'attenzione selettiva, numerosi studi hanno usato il test di Stroop: l'incongruenza tra il colore della parola ed il nome del colore crea un'interferenza che deve essere inibita, e l'integrità dell'attenzione selettiva è fondamentale per l'inibizione di risposte automatiche e per la capacità di ignorare stimoli irrilevanti (Ladavas & Berti, 1995)

Gli studi che hanno usato questo test per la valutazione dell'attenzione selettiva degli schizofrenici hanno riportato performance generalmente più scarse rispetto ai controlli. I soggetti affetti da schizofrenia presentano una maggiore sensibilità all'interferenza, ciò si esprime nelle loro manifestazioni comportamentali, infatti risultano facilmente distraibili e orientati verso stimoli irrilevanti. (Henik & Salo, 2004).

Per quanto riguarda l'attenzione sostenuta un test neuropsicologico utilizzato per la sua valutazione è il Continuous Performance Task (CPT). In questo compito vengono presentati degli stimoli, uno alla volta, e viene chiesto al soggetto di rispondervi. Rispetto al gruppo di controllo, i soggetti affetti da schizofrenia commettono un maggior numero di errori, intesi sia come omissione di stimoli target, sia come risposte false positive (Serper et al., 1997).

L'attenzione divisa può essere analizzata facendo eseguire due compiti contemporaneamente, i cosiddetti paradigmi dual-task (Wykes & Reeder, 2005). Un test che valuta questa capacità è il Trail Making Test (TMT). In uno studio di Mahurin et al. (2006) sono state confrontate le prestazioni al TMT di pazienti schizofrenici, pazienti depressi e controlli. In tale studio è stato evidenziato che i pazienti affetti da schizofrenia commettevano una quantità di errori significativamente maggiore rispetto agli altri gruppi (Mahurin et al, 2006). Molti studi hanno messo in evidenza le difficoltà presentate dai pazienti schizofrenici nell'elaborazione di stimoli contemporanei (Wykes & Reeder, 2005).

Le prestazioni sono state poi confrontate con il rendimento ad altri test, in particolare il Token Test. Gli errori commessi dagli schizofrenici al TMT risultavano congruenti con gli errori al Token

Test. Questo dato suggerisce un'associazione tra danneggiamento dell'attenzione divisa e della working memory uditivo-verbale e visuo-spaziale (Mahurin et al., 2006). Coerentemente, Wölwer e Gaebel (2002) hanno trovato che le scarse performance al TMT negli schizofrenici dipendono da specifici deficit di sequenziamento delle azioni e di planning strategico.

2.1.3 Memoria

La memoria è stata oggetto di studio nei soggetti affetti da schizofrenia a partire dagli anni settanta, viene generalmente suddivisa in memoria a lungo termine e memoria a breve termine.

La memoria a lungo termine viene, a sua volta, distinta in memoria esplicita o dichiarativa, che consente la rievocazione cosciente di carattere generale o derivati dall'esperienza personale, e memoria implicita o procedurale, che si acquisisce attraverso la ripetizione e la pratica e che, inoltre, non richiede rievocazione cosciente (Squire, 1992).

La memoria a lungo termine esplicita viene ulteriormente suddivisa in memoria episodica, cioè la capacità di ricordare dei propri eventi di vita, ed in memoria semantica che comprende conoscenze riguardanti il significato delle parole, comprensione dei concetti e la capacità di categorizzare.

Il concetto di memoria a breve termine è stato molto discusso tanto da essere sostituito con quello di memoria di lavoro (Working Memory, WM), elaborato nel 1974 da Baddeley e Hitch. Con questo termine si fa riferimento alla capacità di mantenere in memoria, per un tempo limitato, una certa quota di informazioni che non richiedano una manipolazione attiva da parte del soggetto e che devono essere usate in un contesto specifico per lo svolgimento di un compito. Secondo il modello di Baddeley e Hitch la memoria di lavoro è suddivisibile in tre componenti: esecutiva centrale, taccuino visuo-spaziale e loop fonologico.

La memoria sembra essere una delle aree maggiormente compromesse nei pazienti schizofrenici (Krabbendam & Jolles, 2002).

Questo dato viene avvalorato da Cirillo e Seidman (2003) i quali, analizzando diversi studi condotti su pazienti affetti da schizofrenia, trovarono che il 91,8% di questi evidenziavano deficit nella memoria (Vita, 2014).

Per quanto riguarda la working memory, nelle principali metanalisi, emerge che gli schizofrenici hanno performance significativamente inferiori, rispetto ai gruppi di controllo, in tutti i compiti di working memory (Lee & Park, 2005; Manglam et al., 2010).

I deficit interessano tutte le tre componenti della memoria di lavoro evidenziate da Baddley ed Hitch, anche se vi sono dati contrastanti che riguardano la gravità della compromissione in ogni singola componente della memoria di lavoro (Salamé et al., 1998). A tal proposito per quanto riguarda la valutazione del funzionamento del loop fonologico, emergono dati discordanti: alcuni autori hanno trovato prestazioni nella norma tramite il test del Digit Span (Salamé et al., 1998; Kiefer et al., 2002), altri studi indicano invece che il loop fonologico può risultare compromesso (Silver et al., 2003; Barch, 2005). Anche gli studi sul taccuino visuospatiale, indagato frequentemente tramite il test di Corsi, mostrano risultati contrastanti (Wykes & Reeder, 2005).

Salamé et al. (1998) fanno notare che le performance nei compiti di working memory sono significativamente peggiori in quei pazienti in cui sono predominanti i sintomi negativi.

Per quanto concerne i deficit nella memoria a lungo termine, in letteratura è stato ampiamente dimostrato che la memoria episodica è una delle aree più gravemente compromesse nella schizofrenia (Aleman et al., 1999; Krabbendam & Jolles, 2002; Wykes & Reeder, 2005; Danion et al., 2007; Pancheri, 2007). Numerose sono le meta-analisi (Heinrichs & Zakzanis, 1998) che hanno dimostrato un deficit della memoria episodica nei pazienti affetti da schizofrenia sia al primo episodio di malattia sia durante il decorso del disturbo. In particolare, alcuni studi sperimentali riportano che la memoria per il

materiale uditivo-verbale sia significativamente più compromessa rispetto alla memoria per il materiale visuospatiale (Saykin, 1991).

Il deficit della memoria episodica può essere riscontrato anche nei parenti di primo grado dei pazienti, indicando un'ereditabilità del disturbo (Toulopoulou et al., 2003).

A proposito della compromissione a carico della memoria semantica nella schizofrenia, particolare attenzione è stata posta all'iperinclusione, un disturbo del pensiero che si manifesta con una tendenza all'inclusione di concetti in categorie semantiche non pertinenti (Cutting, 1985). Alcuni studi hanno registrato una prevalenza di pensiero iperinclusivo tra gli schizofrenici che varia tra il 50% e il 63% (Cutting, 1985).

Nell'ambito della schizofrenia la memoria implicita è stata studiata meno e non è stata oggetto di metanalisi importanti. Tuttavia le ricerche eseguite in questo ambito, suggeriscono che questo aspetto della memoria è relativamente intatta nei pazienti schizofrenici. Per esempio, i soggetti affetti mostrano performance normali (Scherer et al, 2003) o lievemente alterate (Altshuler et al, 2004) nei compiti di apprendimento procedurale.

2.1.4 Funzioni Esecutive

Le capacità esecutive (o controllo esecutivo) sono delle funzioni che consentono un equilibrio adattabile di mantenimento e spostamento delle risposte cognitive o comportamentali alle richieste ambientali; tale bilanciamento permette un comportamento mirato a più lungo termine anziché un'azione riflessa o automatica (Palmer & Heaton, 2000). Tale controllo richiede l'esame delle circostanze ambientali presenti e di un probabile futuro, la creazione e la valutazione di risposte alternative, la scelta e l'attuazione di un

decorso specifico e il monitoraggio/rivalutazione in risposta al feedback ambientale.

Le funzioni esecutive comprendono diverse abilità quali la formazione di concetti, il ragionamento astratto, la flessibilità cognitiva, la pianificazione, la capacità di risolvere i problemi (problem solving), la memoria di lavoro, la capacità di spostare l'attenzione, e ancora, mantenere e modificare il proprio comportamento in base ai feedback ambientali.

I pazienti schizofrenici riportano deficit delle funzioni esecutive, sia nell'ambito di una più generalizzata compromissione cognitiva che come deficit selettivo. In particolare sono state rilevate una scadente capacità di categorizzazione, la presenza di perseverazione e ridotta flessibilità cognitiva (Morrison-Stewart et al. 1992).

In una review del 2011 di Freedman e Brown, sono riportati numerosi studi cross-sectional di pazienti al primo episodio psicotico in cui si evidenziano già deficit a livello delle funzioni esecutive. In un altro studio (Zanelli et al., 2010) si è osservato che pazienti affetti da schizofrenia al primo episodio psicotico presentavano performance peggiori ai test che valutavano le funzioni esecutive rispetto ai pazienti al primo episodio psicotico affetti da altri gravi disturbi mentali (disturbo bipolare, depressione con sintomi psicotici, altri disturbi psicotici).

Il grado di compromissione delle funzioni esecutive, varia molto tra i pazienti schizofrenici (Palmer et al. 1997). Molti ricercatori riferiscono l'assenza di correlazione tra gravità della sintomatologia e deficit esecutivi, ma è stato suggerito un rapporto diverso in base al tipo di sintomi. La gravità dei sintomi positivi (allucinazioni e disturbi del pensiero) sembra avere un minimo rapporto con la gravità di disfunzione esecutiva (Vorugani et al. 1997). Al contrario, i sintomi negativi (appiattimento affettivo, abulia, alogia, isolamento sociale) possono essere correlati più frequentemente con un basso livello di funzionamento esecutivo (Andreasen & Olsen, 1982). In alternativa pazienti con scadente funzionamento esecutivo possono mostrare con più probabilità sintomatologia negativa costante (Lysaker et al. 1997).

2.2 La metacognizione

La metacognizione è stata definita per la prima volta da Flavell negli anni '70 per descrivere la capacità dell'uomo di riflettere sui propri pensieri. Da quel momento, molti autori hanno adattato ed applicato il concetto originale in altri campi di studio quali attaccamento, psicopatologia e psicologia cognitiva (Main, 1991; Dinsmore et al., 2008; Bacon & Izaute, 2009; Tarricone, 2011). Questi nuovi sviluppi teorici hanno portato ad ampliare il concetto di metacognizione e, ad oggi, con questo termine facciamo riferimento ad uno spettro di funzioni mentali che permettono all'individuo di possedere una rappresentazione dei propri stati mentali quali pensieri, emozioni, ricordi e desideri, di riflettere sugli stati mentali degli altri e di usare la conoscenza sugli stati mentali per affrontare in modo efficace situazioni problematiche sia da un punto di vista emotivo che cognitivo e comportamentale, e per affrontare i problemi sociali e cercare soluzioni efficaci (Semerari et al., 2003; Lysaker, Vohs, Ballard et al. 2013).

La metacognizione, quindi, non viene più considerata come un'abilità unitaria ma risulta composta da differenti capacità che permettono la costruzione di rappresentazioni di sé e dell'altro sempre più complesse.

Il funzionamento metacognitivo è flessibile e consente la costruzione di rappresentazioni che cambiano al variare degli elementi esterni ed interni. Ad esempio, osservare il cambiamento emotivo dell'altro, permette al soggetto di modificare la rappresentazione che si era costruito della sua intenzionalità in quella specifica situazione (Lysaker et al. 2014). È questa la flessibilità che manca in molti pazienti schizofrenici in quanto, a causa della compromissione del funzionamento metacognitivo, tendono a mantenere rigide e immutate nel tempo le rappresentazioni delle situazioni sociali (Lysaker et al. 2010). La metacognizione è composta da una serie di sotto-funzioni che sono correlate ma distinte l'una dall'altra (Semerari

et al., 2003; Carcione et al., 2010). Tra queste troviamo l'autoriflessività (o la capacità di riflettere sui propri stati mentali), la comprensione della mente altrui (o la capacità di riflettere sugli stati mentali degli altri) e la mastery (o la capacità di attuare strategie efficaci per affrontare stati di sofferenza psicologica). L'autoriflessività è l'abilità che ci consente di identificare e comprendere cosa proviamo e cosa ci spinge ad agire, e ci permette di acquisire una rappresentazione integrata di noi stessi. La consapevolezza di avere una vita mentale autonoma e separata da quella degli altri rappresenta un requisito di base dell'autoriflessività e può risultare carente nella schizofrenia (Lysaker, Gumley et al., 2013). La comprensione della mente altrui fa riferimento alla capacità di pensare e riflettere sugli stati mentali altrui ed include la capacità di attribuire agli altri intenzioni, motivazioni, desideri e pensieri. Tra queste si include anche la possibilità di attribuire agli altri emozioni sulla base del comportamento verbale e non verbale, in particolare espressioni facciali, postura e tono di voce (Lysaker, Gumley et al., 2013). Quando tale funzione è compromessa, la persona fa riferimenti minimi ai contenuti mentali dell'altro, fa fatica a comprendere le sue emozioni o le sue intenzioni. Può attribuire agli altri emozioni in maniera distorta; ad esempio, di fronte a un tono di voce teso, potrebbe pensare che l'altro è sicuramente arrabbiato escludendo la possibilità che possa essere magari preoccupato.

Infine, con il termine mastery intendiamo la capacità dell'individuo di utilizzare intenzionalmente e in piena consapevolezza le abilità di pensiero per formulare strategie volte a fronteggiare la sofferenza soggettiva, risolvere conflitti interpersonali, realizzare i propri desideri nelle relazioni. Il prerequisito fondamentale di un'abilità avanzata di mastery è quello di essere in grado di rappresentare gli stati mentali problematici o le sue situazioni relazionali conflittuali da risolvere e di assumere un atteggiamento attivo verso la loro soluzione.

Numerosi lavori hanno documentato la presenza di deficit della metacognizione nei pazienti schizofrenici condizioni in modo significativo l'andamento e l'esito del trattamento. Frequentemente questi pazienti mostrano in fase iniziale una limitata motivazione al

trattamento a causa della scarsa consapevolezza della malattia, limitata dal basso livello di funzionamento metacognitivo (Lysaker et al., 2015). I pazienti hanno difficoltà ad aderire o a partecipare in modo attivo al trattamento, proprio per la difficoltà ad avere una chiara rappresentazione dei propri sintomi e quindi della necessità di cura. Migliori capacità metacognitive, invece, sono correlate con livelli più alti di motivazione al trattamento e favoriscono, successivamente, l'apprendimento nei percorsi di cura e riabilitativi che vengono intrapresi (Tas et al., 2012).

Negli ultimi anni un mantenimento della remissione clinica che garantisca al paziente una migliore qualità di vita agendo sul suo funzionamento sociale, rappresenta la sfida più importante nel trattamento della schizofrenia. Tra i diversi fattori che favoriscono le ricadute sintomatologiche, ci sono la presenza di deficit neuropsicologici, un ridotto insight e una minore consapevolezza delle proprie abilità di pensiero; dimensioni che sono direttamente collegate al funzionamento metacognitivo dei pazienti (Lysaker, Shea et al., 2010).

Per le motivazioni fino a qui elencate, si comprende come lo sviluppo delle abilità metacognitive diventa l'obiettivo principale di un intervento volto al mantenimento della remissione.

Le capacità metacognitive, inoltre, sono spesso correlate al funzionamento sociale (Lysaker, Gumley et al., 2013). I deficit di funzionamento sociale nella schizofrenia sono un problema comune e spesso molto serio. Con il termine 'funzionamento sociale' facciamo riferimento a diverse aree nelle quali troviamo i comportamenti che vengono messi in atto nel corso della vita quotidiana: la capacità di vivere da solo prendendosi cura di sé e dei propri interessi, le capacità di problem solving, la comunicazione con gli altri e il funzionamento in un contesto lavorativo e relazionale (Bellack et al. 1990).

Il deterioramento del funzionamento sociale nei soggetti schizofrenici può includere scarse interazioni sociali, difficoltà nel mantenimento delle relazioni e nel funzionamento correlato al lavoro (Burns & Patrick, 2007). Quando le capacità metacognitive sono limitate, le relazioni con gli altri potrebbero diventare confuse e vissute con estremo disagio tanto da portare il soggetto al ritiro sociale

(Salvatore, Dimaggio et al. 2008). Il ripetuto ritiro dalla comunicazione interpersonale porta ad un rapido declino del funzionamento, con progressiva chiusura e senso di estraneità nei rapporti, che ostacola il recupero di una vita relazionale accettabile e partecipazione attiva al trattamento (Salvatore et al., 2008).

Da questa serie di evidenze si evince non solo che le persone con schizofrenia hanno problemi metacognitivi ma anche come la metacognizione stessa sia fondamentale per attuare gli apprendimenti terapeutici nelle attività della vita quotidiana. Per tale motivo la metacognizione deve essere esplicitamente insegnata come parte dei trattamenti di riabilitazione cognitiva.

2.3 Conseguenze funzionali dei deficit cognitivi

I risultati di diversi studi forniscono, come già detto prima, forti prove a sostegno dell'opinione secondo cui le anomalie neuropsicologiche precedono lo sviluppo della schizofrenia. Si è tentato di interpretare questi risultati come prova di un'anomalia dello sviluppo neurologico in quegli individui che sviluppano la schizofrenia nella tarda adolescenza o nella prima età adulta. Questa associazione potrebbe essere direttamente causale, cioè il deterioramento cognitivo potrebbe essere considerato come la causa delle false credenze e percezioni che si vengono a sviluppare o, in alternativa, potrebbe agire tramite un meccanismo indiretto con qualsiasi fattore che causi un basso QI (come uno sviluppo anormale del cervello) aumentando il rischio successivo di schizofrenia (David et al., 1997).

Tali dati hanno spesso portato alcuni studiosi ad avanzare l'ipotesi che proprio il deterioramento cognitivo possa costituire la causa fondamentale di molte delle problematiche legate al disturbo schizofrenico; essi oltretutto risultano spesso correlati ai sintomi negativi e influiscono negativamente sull'aderenza al trattamento riabilitativo (Mueser et al., 1991).

I deficit cognitivi, dunque, possono essere annoverati tra le principali cause della condizione di disabilità vissuta dai pazienti schizofrenici, essi infatti influiscono sul funzionamento globale. Tra le principali ragioni del crescente interesse rivolto allo studio di tali deficit, vi è sicuramente l'accumularsi di diverse evidenze scientifiche circa il loro impatto sul decorso e l'esito del disturbo schizofrenico. Questi risultano fondamentali nel determinare parametri di esito, quali la consapevolezza di malattia, la sintomatologia del disturbo e il funzionamento sociale (Vita et al., 2013).

Un esempio, è dato dalla revisione sistematica condotta da Aleman et al. (2006), che ha indagato 35 studi per un numero complessivo di ben 2.345 pazienti con diagnosi di psicosi. Tale studio ha evidenziato una significativa correlazione tra presenza di deficit cognitivi e insight, con livelli di insight significativamente più scadenti nei soggetti con maggiore compromissione delle funzioni esecutive. Dal punto di vista clinico, uno degli aspetti di maggiore interesse dei dati sopra riportati è la ben nota correlazione tra insight e adesione al trattamento. Attualmente, inoltre, vi è consenso tra i ricercatori circa il fatto che i deficit cognitivi tendono ad essere relativamente indipendenti dalla sintomatologia psicotica e i sintomi negativi tendono ad essere più fortemente correlati con le performance cognitive rispetto ai sintomi positivi (Gold et al., 1991). Alcuni autori hanno sostenuto che i pazienti schizofrenici con maggiori deficit cognitivi hanno sintomi negativi più importanti (Brazo et al., 2005). In particolare, i deficit attenzionali e le scarse prestazioni nella fluenza verbale, sono stati correlati alla gravità dei sintomi negativi (Howanitz et al., 2000). Harvey et al. (2006), hanno suggerito che i deficit cognitivi e i sintomi negativi condividono molte caratteristiche in comune e sono correlati almeno trasversalmente, sottolineando che gli stessi possono avere un tipo simile di insorgenza, e sono correlati ad altri aspetti della schizofrenia, come l'esito funzionale. La scarsa capacità di pianificazione e la difficoltà a porre in sequenza i compiti per compiere un'attività, potrebbero essere causa di sintomi negativi quali a-motivazione, apatia e ritiro sociale. Diverse ricerche suggeriscono che la metacognizione è inoltre un elemento fondamentale per lo sviluppo della motivazione e una condizione

necessaria per incrementarla, difatti, alti livelli di motivazione sarebbero possibili solo quando è presente almeno un livello base di metacognizione (Luther et al., 2017). Altri dati evidenziano come, la disabilità cognitiva sia significativamente correlata all'incremento dei sintomi positivi. Frith e Done (1988), hanno indicato che tre principali deficit cognitivi potrebbero essere correlati sia con i sintomi positivi sia con quelli negativi. Il deficit nell'azione volontaria, determina l'incapacità nell'inibire comportamenti inadeguati. Ciò comporta sia risposte a stimoli irrilevanti, sia risposte perseverative. Secondariamente, le alterazioni circa le capacità di automonitoraggio possono condurre a deliri di controllo, di inserzione del pensiero e ad allucinazioni uditive, poiché la persona non è consapevole, infatti, potrebbe esperire i propri pensieri e comportamenti come causati da un'entità esterna. In terzo luogo, l'incapacità nel decifrare le credenze e intenzioni altrui potrebbe condurre a deliri di autoriferimento, persecutori e ad allucinazioni uditive in terza persona (Wykes, Reeder., 2007).

Il miglioramento della sintomatologia positiva e negativa in seguito a specifici interventi volti a migliorare i deficit cognitivi è attualmente documentato (Vita et al., 2011).

Diversi studi che hanno incluso dati trasversali e longitudinali, dimostrano poi che il funzionamento neurocognitivo è un forte predittore del funzionamento sociale (Green et al., 2000).

Le alterazioni cognitive riscontrabili in pazienti affetti da schizofrenia, sembrerebbero essere le principali responsabili delle difficoltà ad acquisire abilità sociali e comportamenti adattivi e funzionali che richiedano buone capacità di percezione e di decodificazione degli stimoli sociali; questo ha portato ad asserire che anche il disfunzionamento sociale sia strettamente correlato ai deficit cognitivi sopra elencati (A.Vita et al., 2013). Da diverse ricerche condotte (Heatoe, Drexler., 1987), è emerso che i deficit a carico della cognizione condizionano l'adattamento psicosociale in misura maggiore dei sintomi negativi (Green., 1996) e che il grado di funzionalità cognitiva precedente l'esordio psicotico influisce in modo significativo sul funzionamento sociale del paziente durante il corso della sua esistenza.

In un recente studio di Shamsi et al. (2011), diversi domini cognitivi predicevano l'esito in differenti aree. In particolare, il funzionamento lavorativo era predetto dalla working memory e dai sintomi negativi, la situazione abitativa dalla memoria verbale, mentre il funzionamento sociale era predetto dall'attenzione, dai sintomi negativi e dalla social cognition.

Negli ultimi dieci anni è aumentata notevolmente l'attenzione su questi deficit poiché sono stati riconosciuti come il miglior predittore degli outcome funzionali dei pazienti schizofrenici (Green et al., 2000). L'importanza data alla comprensione ed al trattamento delle disfunzioni cognitive nella schizofrenia, è determinata anche dalla relativa mancanza di successo dei trattamenti volti a migliorare il funzionamento globale dei pazienti, nonostante riescano ad agire per limitare la sintomatologia positiva e negativa del disturbo. Ad esempio, Hegarty et al. (1994), in una revisione di cento anni di letteratura, dalla fine del 1800 agli anni '80, non hanno riscontrato alcun miglioramento sostanziale nella condizione di vita dei pazienti schizofrenici, post trattamento. La maggior parte dei pazienti ad oggi vive al di fuori dei contesti istituzionali, non possiamo però affermare che vivano effettivamente in condizioni residenziali e personali di indipendenza. Spesso fanno affidamento sull'assistenza finanziaria e sul supporto clinico per una serie di settori, dal lavoro alle competenze di base necessarie per la vita quotidiana. Nonostante i pazienti, dunque, vivano all'interno della comunità è ancora improbabile che possano avere successo nelle relazioni interpersonali, mantenere un lavoro a tempo pieno, avere una relazione stabile o avere dei figli (Bowie, Harvey., 2006). In uno studio di Alptekin et al. (2005), la qualità della vita percepita dai pazienti risultava correlata alla working memory e alle funzioni esecutive. I deficit cognitivi limitavano cioè la qualità di vita percepita dai pazienti. Questo risultato potrebbe essere un effetto diretto o indiretto dei deficit cognitivi, che possono limitare le opportunità dei pazienti. Essi hanno un impatto negativo sulla qualità della vita e spesso i pazienti riferiscono queste difficoltà come più invalidanti degli stessi sintomi. È stato dunque ipotizzato che la riduzione dei deficit cognitivi possa avere una ricaduta positiva su altri aspetti della vita dei pazienti (Wykes., 1999).

CAPITOLO 3

IL RIMEDIO COGNITIVO

I deficit cognitivi influenzano diversi aspetti della vita dei pazienti, quali il funzionamento psicosociale (Bowie et al., 2006; Green, 2006), la qualità della vita (Alptekin et al., 2005), la sintomatologia negativa (Faerden et al., 2009) e sono un fattore limitante per il successo degli interventi riabilitativi psicosociali (Milev et al., 2005). I pazienti con schizofrenia sono spesso consapevoli delle proprie difficoltà cognitive e le definiscono fonte di grave disagio. Per esempio, la facile distraibilità può rendere difficile concentrarsi per guardare la televisione, per leggere o partecipare a conversazioni. I pazienti sono spesso frustrati per la scarsa memoria e per l'incapacità di portare a termine attività quotidiane quali fare acquisti o cucinare. Per tali considerazioni, il trattamento dei deficit cognitivi è un aspetto rilevante nella terapia della schizofrenia. Gli interventi di tipo farmacologico, sono efficaci nel trattare gli episodi psicotici acuti e nel prevenire le ricadute, mentre si sono dimostrati in grado di migliorare solo parzialmente le disfunzioni cognitive della schizofrenia: in particolare, gli antipsicotici di prima generazione hanno dimostrato un impatto per lo più negativo, mentre gli antipsicotici di nuova generazione hanno rivelato una ridotta capacità di migliorare le funzioni cognitive (Woodward et al., 2005; Mortimer et al., 2007; Davidson et al., 2009).

Diversi studi (McGurk et al., 2007), mostrano come i programmi terapeutici, che prevedono un'associazione tra terapia neurolettica e interventi di apprendimento sociale e psicosociale, siano più efficaci rispetto a quelli che utilizzano la sola farmacoterapia. Tuttavia, gli interventi mirati soltanto ad affrontare le problematiche sociali dei pazienti, risultano spesso inefficaci se non accompagnati da un training cognitivo, in quanto il paziente è incapace di trasferire ciò che è stato acquisito in terapia nella vita quotidiana.

Tutto ciò ha reso necessario lo sviluppo e l'introduzione nella pratica clinica di interventi non farmacologici finalizzati al recupero del funzionamento cognitivo. Nel corso degli ultimi anni sono state pertanto proposte ed elaborate differenti strategie di rimedio cognitivo, con l'obiettivo di migliorare la performance cognitiva dei pazienti e, di conseguenza, l'esito clinico e funzionale del disturbo (Velligan et al., 2006).

3.1 I programmi di rimedio cognitivo

La schizofrenia era vista in passato come un disturbo che portava ad un declino del funzionamento globale del soggetto, irreversibile nel tempo. Ad oggi vi sono dati che suggeriscono come si possano ottenere dei cambiamenti positivi in alcuni aspetti del funzionamento dei pazienti affetti da schizofrenia. Ciò ha permesso un crescente entusiasmo e una visione maggiormente positiva nei confronti dei programmi di riabilitazione.

La riabilitazione cognitiva è stata definita come *‘il processo terapeutico di aumento o miglioramento della capacità di un individuo di elaborare e utilizzare le informazioni ricevute in modo da consentire un maggiore funzionamento nella vita di tutti i giorni. Questo include metodi per addestrare e ripristinare le funzioni cognitive e le tecniche compensative’* (Sohlberg & Mateer, 1987).

Le tecniche di rimedio cognitivo vennero applicate, per la prima volta, nel 1915 in pazienti con lesioni traumatiche dell'encefalo. A partire dalla seconda metà degli anni '80 sono stati sviluppati i primi programmi integrati di training cognitivo anche per pazienti con schizofrenia. Negli Stati Uniti, Spaulding e Sullivan (1991) misero a punto un programma di rimedio cognitivo per soggetti con schizofrenia. In tale approccio, dapprima, veniva valutato il funzionamento cognitivo di ogni partecipante individualmente ed, in seguito, venivano ideati specifici interventi per rimediare alle aree disfunzionali. Inizialmente l'obiettivo della maggior parte degli interventi di rimedio cognitivo era il miglioramento delle funzioni cognitive compromesse nei pazienti affetti da schizofrenia, ovvero l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive (Bellack et al., 1990; Hogarty & Flesher, 1992; Spring & Ravdin, 1992).

Sebbene tecniche specifiche di rimedio cognitivo nella schizofrenia siano state sviluppate e applicate sin dalla metà degli anni '80, solo nell'aprile del 2010 che il Cognitive Remediation Experts Workshop (CREW), tenutosi a Firenze, ha definito il rimedio cognitivo per la schizofrenia come un intervento basato su un training

comportamentale che mira a migliorare i processi cognitivi (attenzione, memoria, funzioni esecutive, social cognition e metacognizione) con l'obiettivo della persistenza e della generalizzazione (Wykes & Spaulding, 2011). Tale obiettivo terapeutico si basa sul presupposto che i deficit cognitivi siano in qualche misura modificabili e che nuove abilità, a supporto di quelle perdute, possano essere sviluppate (Wykes & Spaulding, 2011).

Il cambiamento della performance cognitiva è quindi certamente un obiettivo primario delle tecniche di rimedio cognitivo, ma quello principale, e clinicamente più significativo, è rappresentato dal miglioramento del funzionamento globale e della qualità di vita del paziente. Diversi studi hanno confermato l'impatto positivo delle tecniche di rimedio cognitivo sui sintomi, sul funzionamento cognitivo e sul funzionamento sociale in pazienti affetti da schizofrenia. (Twamley et al., 2003).

Nel corso degli anni sono stati proposti ed elaborati differenti protocolli strutturati di training cognitivo per la schizofrenia, con differenti modalità di applicazione: mediante supporti computerizzati, utilizzando esclusivamente carta e penna, oppure interventi individuali e di gruppo (Velligan et al., 2006).

Gli interventi basati sull'utilizzo di supporti computerizzati possono essere svolti individualmente o da più pazienti contemporaneamente sotto la supervisione di un unico terapeuta, ottimizzando così le risorse e traendo vantaggio dalle caratteristiche del setting grupale quali le interazioni sociali; mentre gli interventi basati sull'utilizzo di carta e penna vengono solitamente condotti individualmente, beneficiando del rapporto terapeutico e di un costante feedback individuale.

Gli interventi di rimedio cognitivo possono essere classificati secondo due principali modelli: *compensatorio* e *riparativo/restorativo* (Medalia & Choi, 2009).

Gli interventi di tipo *compensatorio* cercano di eliminare o bypassare il deficit cognitivo, facendo affidamento sulle abilità cognitive residue e/o sulle risorse ambientali, in modo da modificare ed adattare il contesto in cui vive il paziente, ed aiutarlo a superare le sue disabilità. Rimedi cognitivi di questo genere favoriscono

l'adattamento del comportamento alla situazione specifica, utilizzando aiuti quali calendari oppure insegnando strategie per ricordare compiti e oggetti. Questo tipo di intervento mira soprattutto a ottenere un miglioramento nell'ambito del funzionamento, più che della performance neuropsicologica (Velligan et al., 2008).

Gli interventi di tipo *riparativo*, invece, si fondono sulle conoscenze acquisite nel campo delle neuroscienze, con particolare riferimento alla plasticità neurale, mirano alla correzione dei deficit, attraverso la riparazione dei processi neurali compromessi e la capacità del cervello di svilupparsi ed evolvere per tutta la durata della vita (Velligan et al., 2002; Medalia & Choi, 2009). Queste tecniche permettono di migliorare e correggere i deficit cognitivi direttamente utilizzando l'esercizio ripetuto di specifiche abilità, in modo da favorire il ricordo, oppure, sono basate sull'implementazione di nuove strategie di apprendimento. L'esito dei rimedi cognitivi basati sul modello riparativo viene valutato riscontrando l'attivazione di specifiche regioni cerebrali e performance normali nei test neuropsicologici (Wexler et al. 2000; Wykes, 2002).

La maggior parte delle tecniche di rimedio cognitivo in psichiatria impiega il modello di intervento di tipo riparativo, che si avvale a sua volta di un approccio di tipo *bottom-up* o *top-down* (Medalia & Choi, 2009).

L'approccio *bottom-up* si propone il recupero delle capacità neurocognitive di base (attenzione, tempo di reazione e memoria di lavoro), per poter giungere a livelli più complessi di abilità (funzioni esecutive, ragionamento astratto e problem solving) (Rund & Borg, 1999; Kurtz et al., 2007).

Le modalità *top-down* si propongono di agire direttamente sulle abilità più complesse, così da operare indirettamente anche sui domini cognitivi di base (Wykes et al., 1999). Tali approcci ipotizzano che le funzioni cognitive di base, possano essere esercitate simultaneamente ad abilità più complesse, e che l'impegno contemporaneo di più funzioni cognitive possa meglio preparare il paziente all'utilizzo delle proprie abilità in situazioni di vita reale (Medalia & Richardson, 2005).

Nonostante alcune differenze, gli interventi di rimedio cognitivo nella schizofrenia si basano sull'utilizzo di alcune strategie di apprendimento comuni alla maggior parte di essi, quali ad esempio *l'apprendimento senza errori (errorless learning)* che consiste nell'adeguare i compiti al paziente in modo che possa portarli a termine senza commettere errori, riducendo la difficoltà o la lunghezza dei compiti, fornendo aiuti e suggerimenti. Questo approccio, evita la frustrazione del paziente e l'apprendimento implicito di errori (Kern et al., 1996).

In diversi studi, Kern et al. (2002; 2005; 2009) ha documentato l'efficacia di un intervento di training cognitivo e psicosociale, fondato sul principio dell'apprendimento senza errori, nel migliorare la capacità di risoluzione dei problemi in ambito sociale e la performance lavorativa in pazienti affetti da schizofrenia. *Lo scaffolding* che consiste nel modificare la difficoltà del compito in base all'abilità del paziente, che deve sviluppare nuove capacità utilizzando quelle apprese in precedenza. Lo scaffolding si è dimostrato efficace nel migliorare la performance al WCST in pazienti affetti da schizofrenia, anche per quanto concerne persistenza e generalizzazione dell'effetto (Young & Freyslinger, 1995).

Un'altra strategia comune ai programmi di rimedio cognitivo è *l'auto-monitoraggio*, per il quale i pazienti sono invitati più volte a verificare e verbalizzare le richieste del compito e l'adeguatezza del comportamento attuato per raggiungerli. Consente di migliorare l'accuratezza nei compiti più difficili (Harvey et al., 2009) e potrebbe stimolare l'utilizzo della metacognizione (Rossi et al., 2006). *La massed practice* consiste invece nella nell'esercizio e ripetizione di un compito (almeno 2-3 volte a settimana) in modo da favorire la memorizzazione e l'applicazione delle abilità sviluppate (Wyckes & Reader., 2005).

È opportuno considerare le tecniche di rimedio cognitivo come attività nelle quali i partecipanti vengono addestrati a prestare attenzione, risolvere problemi complessi, elaborare rapidamente le informazioni e a ricordare meglio (Medalia & Choi, 2009). Esistono diversi fattori che influenzano una risposta positiva al trattamento dei deficit cognitivi, come la formazione del terapeuta, la motivazione del

paziente, l'intensità e il tipo di allenamento e le risorse cognitive di base (Schunk & Zimmerman, 2008).

Nei pazienti affetti da schizofrenia, data la variabilità del funzionamento cognitivo del soggetto, l'impatto della performance di base sulla risposta al rimedio cognitivo costituisce un argomento di notevole interesse. Negli studi longitudinali progettati per identificare quali specifiche abilità cognitive di base fossero predittive della possibilità di beneficiare di un intervento di rimedio cognitivo computerizzato, è stato dimostrato che l'attenzione sostenuta, la memoria di lavoro e l'apprendimento verbale sono fondamentali per ottenere un beneficio sul funzionamento psicosociale. (Kurtz et al., 2009).

Questo risultato supporta dunque l'ipotesi di un importante ruolo giocato dalle abilità cognitive di base sullo sviluppo e sull'applicazione di strategie di rimedio cognitivo. La schizofrenia si associa, inoltre, ad una riduzione della motivazione, sintomo che è presente in vari gradi e che può influenzare la propensione ad iniziare e sostenere un percorso di training cognitivo. Ulteriori elementi attivi delle tecniche di rimedio cognitivo, in grado di rappresentare possibili moderatori dell'effetto, sono legati al tipo di tecnica di rimedio cognitivo (frequenza e durata delle sedute, presenza di un terapeuta, setting individuale o di gruppo), alla modalità di applicazione della stessa (esperienza del terapeuta e sua capacità di instaurare un'efficace alleanza terapeutica in grado di favorire la motivazione e l'autostima, rinforzo positivo), alle caratteristiche individuali del paziente (età, profilo specifico di deficit cognitivi, presenza di interventi riabilitativi concomitanti).

Nel complesso, i dati riportati in letteratura evidenziano gli effetti favorevoli delle varie tecniche sulla performance cognitiva e sulle abilità di problem solving, con una persistenza dell'effetto anche dopo l'interruzione del trattamento e una generalizzazione degli effetti al funzionamento sociale e lavorativo (Pfammatter et al., 2006; Kern et al., 2009; Genevsky et al., 2010).

3.2 La Cognitive Remediation Therapy (CRT)

Tra i programmi di training cognitivo strutturato vi è la *Cognitive Remediation Therapy* (CRT), sviluppata inizialmente da Delahunty e Morice (1993) e rivisto da Delahunty, Reeder, Wykes, Morice e Newton (2001). Questo training si propone specificamente di riabilitare l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive, cioè le aree particolarmente deficitarie nella schizofrenia che potrebbero essere fattori di vulnerabilità per il disturbo, ma anche essere implicati nella formazione dei sintomi, sia positivi che negativi, della schizofrenia.

La CRT ha lo scopo di migliorare il funzionamento cognitivo senza intervenire direttamente sul contenuto del pensiero, sulle convinzioni o sulle emozioni del paziente, ma promuovendo lo sviluppo delle sue abilità cognitive di base per favorire comportamenti sociali sempre più complessi e adeguati e per implementare le abilità di vita quotidiana.

Questo programma di rimedio cognitivo strutturato utilizza un approccio prevalentemente di tipo *riparativo* sia top-down (dal generale al particolare) che bottom-up (dal particolare al generale) e si avvale di tecniche di apprendimento basate sull'elaborazione di strategie (*ri-apprendimento*) e sulla ripetizione di compiti (*ri-allenamento*) (Medalia & Lim, 2004; Velligan et al., 2006).

La CRT viene somministrata individualmente in seguito a una valutazione neuropsicologica, che indaga le funzioni oggetto d'intervento ed il funzionamento intellettuale globale del soggetto. Questo approccio fa sì che, nonostante tutti i partecipanti seguano un protocollo terapeutico simile, la somministrazione del metodo possa essere altamente personalizzata ed adattata ai punti di forza e di debolezza e al livello cognitivo del singolo paziente (Anthony, 2008).

Per una corretta valutazione neuropsicologica del soggetto affetto da schizofrenia è necessario utilizzare parametri valutativi e interpretativi differenti da quelli utilizzati dalla neuropsicologia classica, basata sulla correlazione tra disturbo cognitivo e

localizzazione lesionale, e tener conto dell'estrema variabilità ed eterogeneità del funzionamento sia cognitivo che comportamentale dei pazienti (Reichenberg, 2010). La valutazione neuropsicologica, può fornire importanti informazioni per la terapia, riguardo alle capacità e difficoltà del partecipante e per monitorare cambiamenti in seguito alla somministrazione della CRT stessa.

La Cognitive Remediation Therapy è strutturata in una serie ripetitiva di compiti “carta e penna” che partono da un livello molto semplice, ma che possono aumentare di difficoltà ed essere adattati in itinere al livello raggiunto dal singolo paziente. È articolata in sessioni individuali della durata complessiva di 40 ore, con incontri che si tengono di regola tre volte alla settimana. Viene solitamente somministrata da psicologi clinici, infermieri, educatori professionali e tecnici della riabilitazione psichiatrica adeguatamente formati e selezionati in base alla loro esperienza di lavoro con persone affette da schizofrenia.

I terapeuti della CRT, si avvalgono di tecniche di apprendimento ritenute utili nel contribuire a modificare le performance cognitive, quali lo scaffolding e l'apprendimento senza errori (errorless learning), la massed practice e il rinforzo positivo (Matteo Cella, Reeder, Wykes, Sahakian, & Kramer, 2015).

Nell'utilizzo di queste tecniche, lo scopo del terapeuta è quello di coinvolgere i partecipanti e di spronarli ad impiegare particolari abilità (specialmente le funzioni esecutive e la memoria) in ogni obiettivo che si cerca di raggiungere. Per i partecipanti, invece, lo scopo è quello di apprendere l'uso di strategie ben strutturate di elaborazione dell'informazione, per compensare i deficit in queste aree.

La CRT quindi si concentra in particolar modo sulla flessibilità cognitiva, sulla memoria e sulle funzioni esecutive, con l'obiettivo di indurre la persona a sviluppare strategie proprie per risolvere i problemi, con il supporto di un terapeuta che guida il soggetto nella risposta adeguata alle richieste dell'ambiente (Wykes & Reeder, 2005). È costituita da tre moduli dedicati ad aree specifiche: *Cambio di Set Cognitivo, Memoria e Pianificazione*.

Il modulo *Cambio di Set Cognitivo* comprende compiti che coinvolgono l'impiego, il disimpiego e il re-impiego di un singolo set cognitivo o lo spostamento tra due set cognitivi. In questo modo il partecipante deve utilizzare un set cognitivo alla volta per poi passare all'altro set quando cambia il criterio.

Il modulo *Memoria* lavora sia sulla memoria di lavoro, attraverso l'introduzione di due o più set d'informazione da trattenere simultaneamente o da trasformare mentalmente, sia sulla memoria a lungo termine, attraverso richieste di raggruppamento, di organizzazioni semantiche o fonologiche del materiale da ricordare, e di utilizzo di strategie mnemoniche.

Infine, il modulo *Pianificazione* richiede un numero crescente di set d'informazioni da trattenere e favorisce l'organizzazione di set cognitivi per raggiungere un obiettivo. Ciò richiede frequentemente lo sviluppo e l'implementazione di una strategia da parte del paziente per risolvere il compito.

Il compito del terapeuta, durante l'intero training, è quello di insegnare una varietà di strategie di elaborazione dell'informazione e di incoraggiare i partecipanti ad utilizzarle spontaneamente e via via in maniera più indipendente ed autonoma, tenendo conto delle richieste del compito e dei propri punti di forza e di debolezza.

Tale obiettivo, comunque, non è raggiungibile da tutti i partecipanti e, per alcuni possono essere necessari, durante la CRT, consigli e indicazioni per utilizzare/scegliere la strategia più adatta a completare un compito.

Le strategie utili di elaborazione dell'informazione comprendono:

- *verbalizzazione di suggerimenti ed indicazioni in relazione al compito*: tale strategia viene spesso usata in modo ripetitivo e in maniera sempre più indipendente da parte del paziente man mano che la terapia progredisce;

- *riduzione dell'informazione*: viene applicato nei compiti in cui vi sono grandi quantità di informazioni. Inizialmente, una parte del materiale viene nascosto per evitare di sovraccaricare i partecipanti. La quantità di informazioni presentate aumenta gradualmente man mano che il modulo progredisce;

- *scomposizione del compito in porzioni più piccole*: i compiti complessi vengono suddivisi in base alle parti che li compongono, in modo che i partecipanti li completino un passo alla volta;

- *semplificazione del compito*: le istruzioni o le richieste del compito possono essere semplificate a un livello adeguato al partecipante. I compiti possono essere semplificati rendendoli più brevi, scomponendoli in parti più piccole, includendo aiuti verbali o scritti, e incoraggiando l'uso di strategie;

- *proposta di aiuti scritti*: possono essere utilizzati per ricordare le istruzioni del compito, per controllare lo stato attuale di un compito, o per cancellare informazioni che sono già state utilizzate;

- *raggruppamento e categorizzazione*: volte a facilitare la memorizzazione e la rievocazione delle informazioni;

- *ripetizione*: le informazioni se sono ripetute più volte sono ricordate più facilmente

- *strategie di memoria*: ne esistono di vario genere e sono utili per ricordare del nuovo materiale (per esempio, usare la prima lettera di una parola da ricordare per comporre un'altra parola; inventare storie con le informazioni da ricordare);

- *organizzazione*: può rendere più gestibili le informazioni e aiutare la memoria. Può includere strategie come ordinare le informazioni o riformulare il compito;

- *pianificazione*: prima dell'esecuzione di un compito, il partecipante può pianificare alcune strategie da utilizzare per far sì che il compito venga svolto efficacemente.

L'insegnamento delle capacità di elaborazione dell'informazione è di massima importanza durante la terapia, poiché il fine ultimo di un percorso di rimedio cognitivo è incoraggiare il paziente ad adottare le abilità apprese per risolvere i problemi della vita quotidiana e per migliorare il funzionamento del soggetto nelle attività di ogni giorno, modificando strategie disfunzionali e fornendo abilità.

Affinché, nella vita reale, ci sia una completa generalizzazione di quanto appreso è necessario che la riabilitazione neuropsicologica abbia come scopo quello di promuovere e facilitare un processamento metacognitivo per poter organizzare processi motivazionali e cognitivi

(Wykes & Reeder, 2005). La CRT quindi cerca di promuovere nei pazienti la *metacognizione*, ovvero la capacità di avere consapevolezza delle proprie abilità cognitive e degli stati di conoscenza: una “conoscenza della conoscenza” (Shimamura, 1994). La valutazione soggettiva del proprio funzionamento cognitivo e la modalità con cui il proprio comportamento viene guidato da tale valutazione sono i due elementi essenziali della metacognizione, e sono fondamentali per fornire appropriate performance nel mondo reale. Un adeguato funzionamento nel mondo reale può avvenire anche in presenza di scarse capacità cognitive se la persona è in grado di avere consapevolezza delle proprie abilità, potendo supplire a quelle mancanti. In definitiva nella performance e nell’adattamento alla vita quotidiana, le abilità metacognitive sono importanti in quanto sembrano rappresentare l’anello di congiunzione tra il deficit cognitivo e l’esito funzionale nel mondo reale (Koren et al. 2006).

3.3 L’efficacia della CRT

Il gruppo di Til Wykes ha avviato alcuni studi randomizzati controllati sulla CRT, nel Centro per il Recupero delle Psicosi Gravi dell'ospedale Maudsley di Londra. In tali studi si confrontava la CRT con un intervento di reinserimento lavorativo per soggetti con schizofrenia cronica e gravi deficit cognitivi e sociali (Wykes et al., 1999). I risultati evidenziavano un’efficacia differenziale a favore del rimedio cognitivo nel migliorare la flessibilità cognitiva e la memoria. Il miglioramento nei diversi domini cognitivi è risultato associato ad un miglioramento nel funzionamento sociale. La CRT, inoltre, diversamente dall’intervento di reinserimento lavorativo, ha portato a miglioramenti in termini di autostima e di riduzione dei sintomi. I dati del follow-up dopo sei mesi (Wykes et al., 2003), mostravano come i miglioramenti ottenuti dal gruppo CRT si fossero mantenuti nei test di memoria. Solo l’autostima era invece ritornata ai livelli iniziali nel gruppo CRT, ciò suggerisce che tale beneficio fosse direttamente

attribuibile all'esperienza di partecipazione alla CRT al punto che, una volta sospesa, anche gli effetti positivi erano scomparsi. Vi è stata inoltre una maggiore riduzione della sintomatologia in favore del gruppo CRT (Glenthøj, Hjorthøj, Kristensen, Davidson, & Nordentoft, 2017).

Altri studi testimoniano come l'utilizzo della CRT comporti miglioramenti a livello dell'attività cerebrale frontale, correlati al miglioramento della rete cerebrale e del flusso sanguigno durante l'esecuzione dei compiti (Matteo Cella, Reeder, & Wykes, 2015). Uno studio di risonanza magnetica funzionale (Wykes et al., 2002), ha permesso di evidenziare come all'applicazione della CRT corrispondesse un'aumentata attività delle aree fronto-corticali associate alla working memory; studi successivi hanno confermato questo dato mostrando come la working memory risultasse migliorata dopo la somministrazione della CRT (Reeder et al., 2004).

In seguito, uno studio randomizzato controllato eseguito dal gruppo di Til Wykes (Wykes et al., 2007), ha ancora una volta evidenziato miglioramenti nel dominio della working memory in seguito all'applicazione della CRT, con possibili benefici anche a livello della flessibilità cognitiva. Il miglioramento della performance cognitiva si associava a miglioramenti del funzionamento globale. La flessibilità cognitiva, misurata mediante il WCST, è risultata migliorata in un gruppo di giovani pazienti (età media 18 anni) con una recente diagnosi di schizofrenia, che hanno ricevuto un intervento di CRT per una durata di circa 3 mesi. In questo studio il miglioramento in tutti i domini cognitivi si associava a un miglioramento del funzionamento globale.

I domini nei quali si possono prevedere esiti positivi in seguito alla somministrazione della terapia con CRT, includono la memoria, il ragionamento, la pianificazione, la risoluzione dei problemi, l'attenzione e la cognizione sociale, come anche il funzionamento globale (M Cella, Huddy, Reeder, & Wykes, 2012).

Infine, Reeder et al. (Wykes & Reeder, 2005), hanno affrontato il tema dei predittori del miglioramento del funzionamento sociale dopo l'applicazione della CRT, evidenziando come, sebbene diverse funzioni cognitive (memoria di lavoro verbale, inibizione della

risposta, memoria verbale a lungo termine, memoria visuo-spaziale a lungo termine) risultassero associate al funzionamento sociale, solo il miglioramento nella capacità di creare nuovi schemi (cioè strutture o modelli attraverso cui organizzare le rappresentazioni mentali) risultava essere un predittore del funzionamento sociale, sia nei pazienti che avevano ricevuto un intervento di rimedio cognitivo, sia in quelli avviati a interventi riabilitativi abituali (Simons, Bartels-Velthuis, Pijnenborg, & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, 2016).

CAPITOLO 4

STUDIO DI FATTIBILITA' E ACCETTABILITA' DELLA VERSIONE ITALIANA DEL COMPUTERISED INTERACTIVE REMEDIATION OF COGNITION A TRAINING FOR SCHIZOPHRENIA-CIRCuiTS

La schizofrenia è caratterizzata da una significativa eterogeneità nelle manifestazioni cliniche, nel decorso e nella risposta al trattamento (Tandon, Nasrallah, e Keshavan, 2009). I deficit cognitivi rappresentano una caratteristica fondamentale della schizofrenia che si presenta sin dall'esordio e rimane relativamente stabile nel corso della malattia (Cellard et al., 2016).

Le persone affette da disturbi dello spettro schizofrenico presentano numerosi deficit neurocognitivi, in particolare a carico della memoria, dell'attenzione, delle funzioni esecutive (pianificazione, problem solving e velocità di elaborazione delle informazioni) e metacognitive (Lesh et al., 2011).

Molti autori hanno sottolineato le conseguenze funzionali dei deficit neurocognitivi nelle persone con schizofrenia in settori come il lavoro, le relazioni sociali e l'autonomia (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007). La Cognitive Remediation Therapy (CRT) si avvale di tecniche (ad esempio: l'apprendimento senza errori, lo scaffolding e il rinforzo positivo) mirate a migliorare le abilità cognitive e metacognitive deficitarie nella schizofrenia (Wykes & Reeder, 2005).

I presupposti appena illustrati, hanno consentito ad un gruppo di ricercatori del King's College di Londra di sviluppare il Computerised Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (CIRCuiTS) che consente di trasferire nella vita reale le competenze acquisite durante il trattamento (Wykes et al., 2018).

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la fattibilità, l'accettabilità, la comprensibilità e l'attrattiva della versione

italiana di CIRCuiTS per soggetti affetti da un disturbo dello spettro schizofrenico.

A tal fine sono stati condotti tre studi per valutare la versione italiana di CIRCuiTS: lo Studio 1 volto a valutare l'aderenza e la soddisfazione in un campione di 21 soggetti affetti da schizofrenia, attraverso la somministrazione di questionario di soddisfazione. Lo Studio 2, esplora l'attrattività, la comprensibilità, l'accettabilità e la facilità d'uso del programma in un campione non clinico di 30 partecipanti, utilizzando un questionario autosomministrato (SAM). Lo Studio 3, infine, esplora la percezione dell'attrattiva, della comprensibilità, dell'accettabilità e della facilità d'utilizzo in un campione composto da cinque pazienti con psicosi, utilizzando il questionario di autovalutazione 1 (SAM1) e in tre terapeuti esperti di CR, utilizzando il Therapist Assessment Measure (TAM). Infine è stata proposta una versione modificata della Therapist Semi-Structured Interview (TSSI) utilizzata per valutare la facilità, per i tre terapeuti, nell'assemblare i programmi di terapia.

4.1 Computerized Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (CIRCuiTS)

Il Computerized Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia (Reeder & Wykes, 2010; Reeder et al., 2015) è un programma di riabilitazione cognitiva realizzato dai ricercatori del King's College di Londra, basato su un modello teorico che utilizza i principi della Cognitive Remedation Therapy (CRT) e con una verificata validità ecologica. Questo programma consente di migliorare il funzionamento cognitivo nei pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico, trasferendo nella vita reale le competenze acquisite durante il trattamento. La sua attenzione allo sviluppo della metacognizione è sostenuta da un modello che suggerisce che il trasferimento delle abilità cognitive alle attività quotidiane dipenda dalla conoscenza e dalla regolazione metacognitiva (Wykes & Reeder, 2005).

CIRCuiTS è una terapia psicologica computer-mediata e svolta su internet, l'utilizzo del pc ha il vantaggio di rendere la terapia più flessibile e di facile fruizione poiché risulta essere maggiormente coinvolgente, interattivo e visivamente accattivante (Cella et al., 2015).

CIRCuiTS è un software modulare che si adatta a diversi livelli di problemi cognitivi, a diverse funzioni cognitive, a diverse lingue e a differenti culture (Reeder et al., 2015).

Il programma si svolge all'interno di un villaggio virtuale composto da diversi edifici dove si svolgono differenti compiti (Figura 1).



Figura 1: *Villaggio di CIRCuITS.*

I compiti sono organizzati in sessioni che durano fino ad un'ora e, per essere efficace il trattamento è necessario che venga somministrato almeno 2 volte a settimana. Se la frequenza delle sedute è minore alle due volte/settimanali, sarà difficile ricordare ciò che è stato fatto nella seduta precedente e i miglioramenti potrebbero essere più lenti.

Nel portare a termine i compiti il paziente potrebbe dimostrarsi più veloce o più lento, per tale motivo le linee guida dicono che il training deve essere completato in un massimo di 40 sessioni.

Nel corso delle sessioni dovrebbe man mano migliorare la capacità di concentrazione, per cui potrebbe essere opportuno iniziare a lavorare con sessioni più brevi per poi aumentare gradualmente la durata, fino a raggiungere sessioni di un'ora.

Per scegliere la durata ottimale di ogni sessione, si può tenere conto di alcuni principi:

- Il paziente deve eseguire alcuni compiti lentamente ed in modo meticoloso, e altri più velocemente;
- Il paziente deve eseguire almeno due attività in ogni sessione;
- Concedere al paziente delle pause durante una seduta per concentrarsi meglio.

Questo è un programma di riabilitazione cognitiva graduale: vi sono infatti, 27 tipi di compiti, ciascuno con almeno 12 livelli crescenti di difficoltà. Il livello di difficoltà dei compiti aumenterà gradualmente nel corso delle sessioni. I compiti sono di due tipi: "compiti astratti" ed "esercizi".

- *I compiti astratti*, hanno un contenuto neutro (ad esempio numeri o forme geometriche) e aiutano ad esercitare funzioni cognitive specifiche (Figura 2).

- *Gli esercizi*, sono compiti più complessi che vengono gradualmente introdotti nel corso del trattamento. Sono simili alle attività quotidiane (lavorare, affrontare situazioni sociali, cucinare, fare shopping e viaggiare) e richiedono l'utilizzo di più funzioni cognitive, in particolare delle funzioni esecutive. I compiti sono presentati in un ordine tale che tra un esercizio ed un altro verranno esercitate differenti abilità di pensiero (Figura 3).

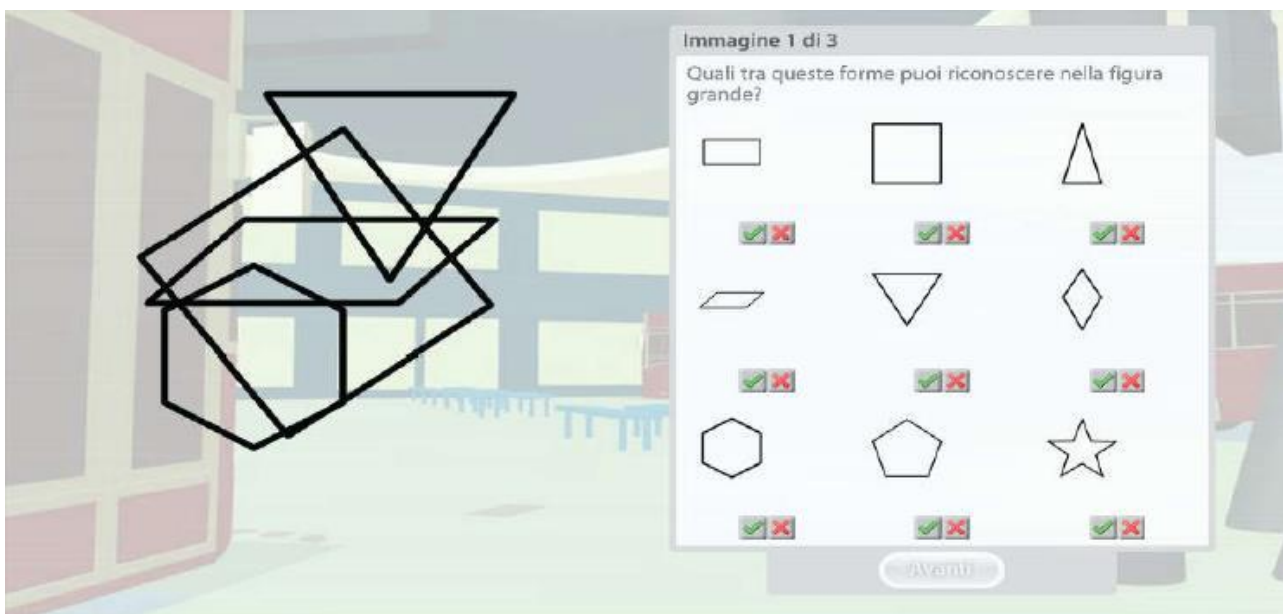


Figura 2: *Compito astratto*

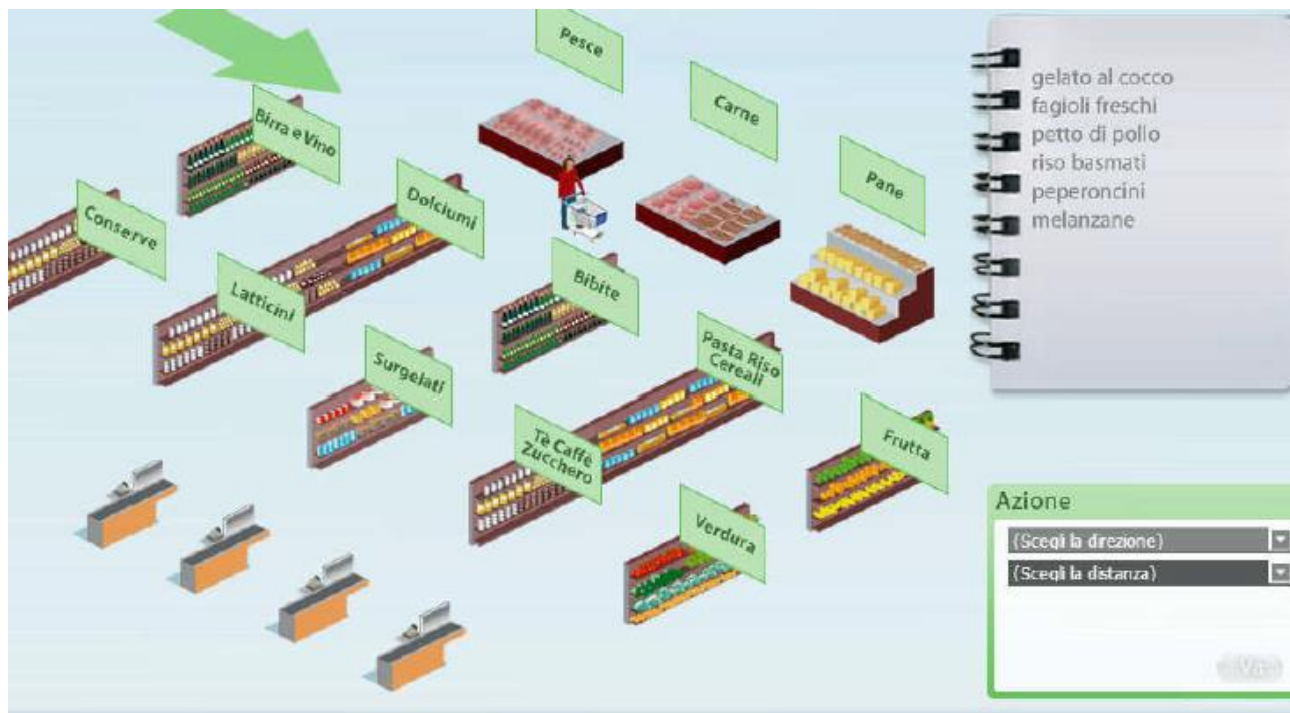


Figura 3: *Esercizio*

Poiché ciascuno di noi è diverso dagli altri nelle proprie abilità, per il paziente alcuni compiti risulteranno chiari e piuttosto facili mentre altri difficili. È utile esercitarsi anche nelle attività semplici perché spesso le abilità meglio sviluppate possono aiutare a gestire meglio le aree in cui si hanno maggiori difficoltà. Ad esempio, se il paziente è bravo a ricordare delle immagini, può visualizzare una lista della spesa piuttosto che cercare di memorizzare un elenco di parole.

In ogni sessione bisogna attenersi ai compiti che il programma suggerisce, è possibile decidere quanto tempo far durare una sessione, ma non è possibile scegliere quali attività svolgere o l'ordine in cui eseguirle. I terapeuti, possono però saltare o far ripetere al paziente determinati compiti per soddisfare le loro esigenze (tayloring).

Per migliorare le capacità metacognitive, CIRCuiTS prima di ogni esercizio, chiede al paziente di valutare la difficoltà prevista per il compito, stimare quanto tempo impiegherà per svolgerlo (Figura 4), e identificare le strategie secondo lui più utili per completarlo (Figura 5). Dopo aver eseguito l'esercizio, il paziente vede il punteggio che il software gli attribuisce su una scala in percentuale da 1 a 100, valuta quanto effettivamente difficile ha trovato il compito in una scala da 1 a 5 e quanto siano stati utili le strategie scelte da una scala da 1 a 5 (Figura 6).

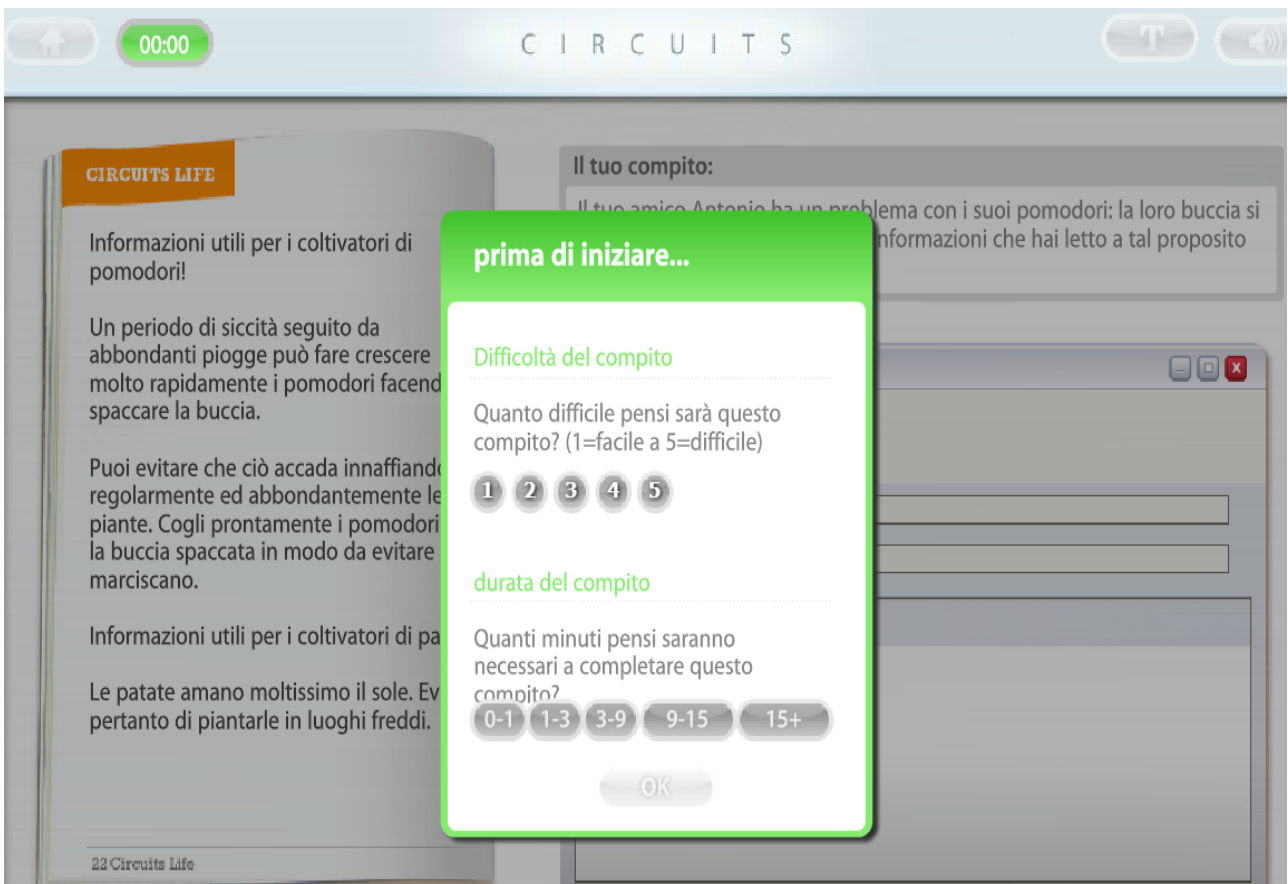


Figura 4: Difficoltà e durata del compito

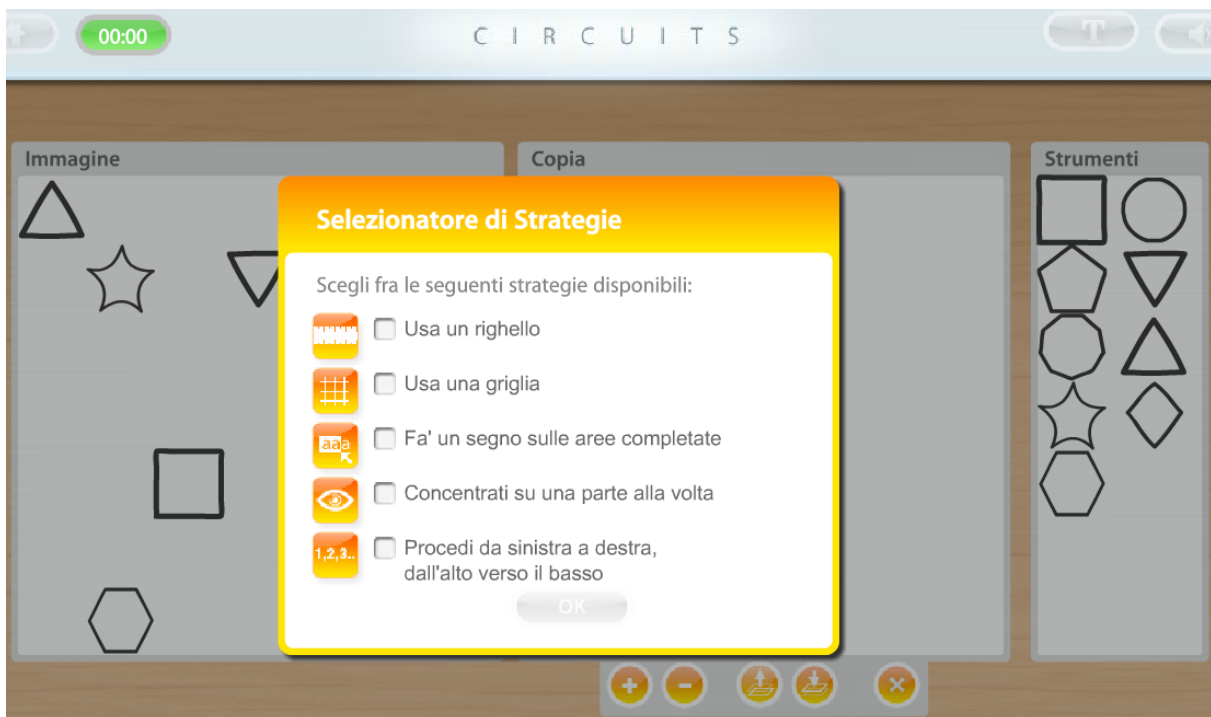


Figura5: Strategie



Figura 6: *Punteggio, difficoltà del compito e strategie*

CIRCuiTS, inoltre, è suddiviso in 5 fasi orientate allo sviluppo delle capacità metacognitive nei pazienti, secondo i principi del rinforzo positivo, dello scaffolding, dell'apprendimento senza errori, del modelling e dello shaping. Il terapeuta accompagna il paziente nello svolgimento del compito, stimolando l'apprendimento e la metacognizione, mantenendo alta la motivazione e monitorando il progresso degli obiettivi. *1. Introduzione a CIRCuiTS*: al paziente, prima di iniziare i compiti, verrà presentato il Villaggio e descritti gli edifici. Scuola e Supermercato sono designati per svolgere i compiti e la Biblioteca contiene 5 libri destinati al paziente su argomenti specifici: *Il mio punteggio*, una sintesi dei progressi nelle diverse fasi del programma; *Come utilizzare il mouse*, un tutorial per il paziente su come utilizzare il mouse; *Aiuto*, come la CRT migliora i deficit cognitivi e sociali; *La storia di CIRCuiTS*; *Crediti*, elenco dei responsabili per la progettazione, produzione e finanziamento di CIRCuiTS (Figura 8).

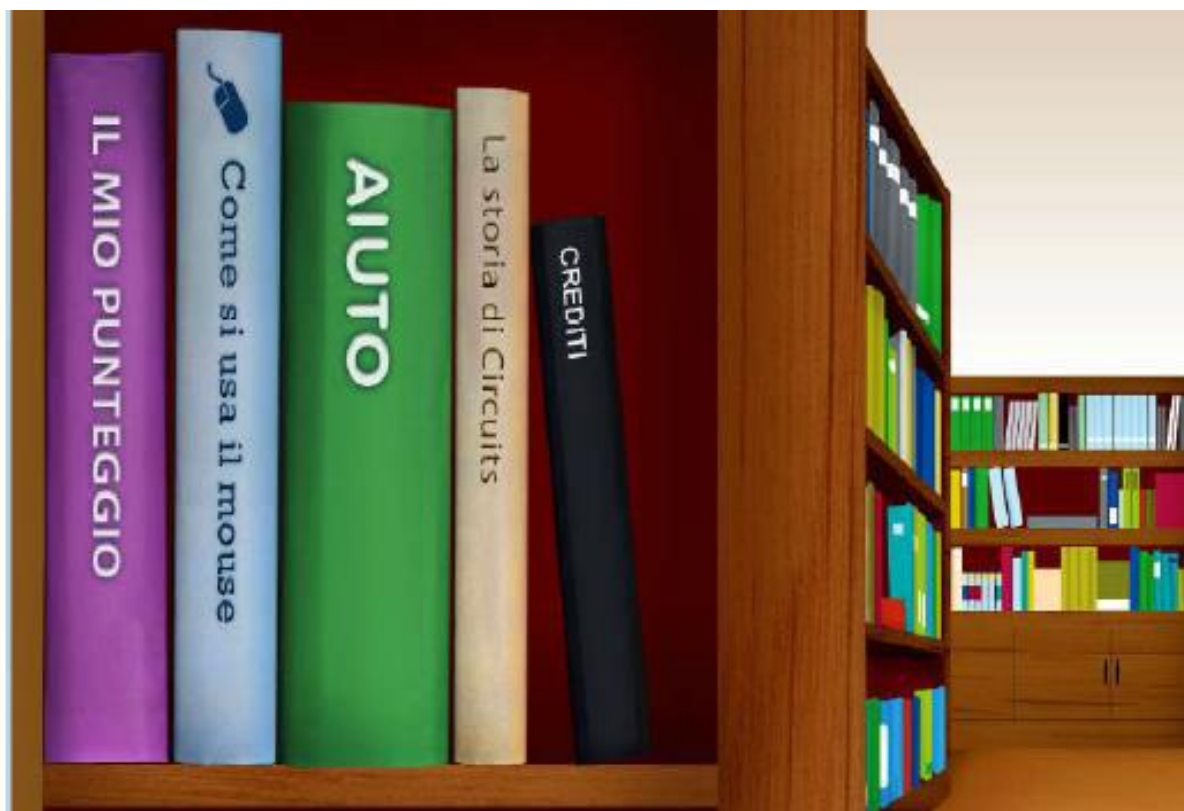


Figura 8: *Biblioteca*

L'obiettivo principale di questa fase è l'impegno del paziente e la stimolazione della motivazione al training.

2. *I tuoi obiettivi:* in questa fase, il paziente lavora a stretto contatto con il terapeuta per scegliere gli obiettivi che desidera raggiungere con la terapia.

Tali obiettivi non sono mai definitivi ma vengono regolarmente rivisti e, possono essere rinegoziati, durante la terapia.

3. *Le tue abilità di pensiero:* in questa fase, il paziente è invitato a pensare alle sue abilità di pensiero ed identificare i propri punti di forza e di debolezza. Quest'ultimi sono quelli che il paziente desidera migliorare e possono essere per esempio riuscire a concentrarsi meglio quando si legge un libro o desiderare di ricordare più facilmente nomi ed appuntamenti. Ogni persona ha i propri punti di forza e di debolezza, ed è essenziale per il paziente conoscere i propri per trarre vantaggio durante lo svolgimento delle attività e riflettere su quali abilità di pensiero desidera migliorare, per avere maggiore consapevolezza delle proprie capacità metacognitive.

4. *Le tue strategie:* l'obiettivo di questa fase è identificare alcune strategie specifiche da applicare per risolvere il problema. Prima di ogni compito, il paziente è invitato a scegliere almeno una strategia che lo aiuti a completarlo. Dopo aver terminato il compito verrà chiesto al paziente di valutare l'effettiva utilità della strategia scelta, in tal modo il paziente anche lavora sulle capacità metacognitive. All'inizio CIRCuiTS suggerisce al paziente delle strategie da utilizzare, nella parte finale del training, invece, il software non darà più suggerimenti e dovrà essere il paziente a scegliere la strategia secondo lui più idonea al completamento del compito. Lavorando con CIRCuiTS il paziente imparerà a capire quali strategie sono particolarmente utili per lui e potrà utilizzarle non solo durante il training ma anche nella vita di tutti i giorni.

5. *La tua vita quotidiana:* in questa fase, il paziente ragiona col terapeuta su gli ambiti di vita quotidiana in cui è possibile utilizzare le nuove strategie e le abilità di pensiero apprese per apportare cambiamenti positivi nella sua vita.

Il terapeuta facilita la motivazione, lo sviluppo metacognitivo e incoraggia i partecipanti ad applicare gradualmente le abilità apprese

nella vita quotidiana, poiché l'obiettivo del programma è la generalizzazione. Il terapeuta, alla fine di ogni compito, può aiutare il paziente a pensare alle possibili similitudini tra l'esercizio svolto e alcune attività della vita di tutti i giorni. In secondo luogo, durante lo svolgimento dei compiti, il programma pone diverse domande all'utente per incoraggiarlo a tracciare uno schema parallelo tra le attività apprese durante le sessioni e le competenze utili nella vita quotidiana. Queste domande dovranno anche servire da input per il terapeuta, che potrà così lavorare sulla generalizzazione delle abilità. Allo stesso modo, è importante consigliare al paziente di provare a ricordare, durante lo svolgimento delle sue attività quotidiane, alcune delle strategie o delle abilità che ha utilizzato con CIRCuiTS e di provare ad utilizzarle.

4.2 Obiettivi

Sono stati condotti tre studi con l'obiettivo generale di valutare la fattibilità e l'accettabilità della versione italiana di CIRCuiTS in persone affette da psicosi, e per indagarne il grado di soddisfazione.

Gli obiettivi specifici dei tre studi sono: valutare l'aderenza e la soddisfazione per l'esperienza con CIRCuiTS in un campione clinico con una diagnosi di psicosi (Studio 1); stimare l'attrattività, la facilità di comprensione e l'uso, l'accettabilità culturale dei CIRCuiTS in un campione non clinico di 30 soggetti (Studio 2); valutare la fattibilità di un programma di CIRCuiTS creato ad hoc per cinque pazienti psicotici e studiare l'esperienza di accesso, interpretazione e applicazione di CIRCuiTS, in tre terapeuti esperti di Cognitive Remediation e il loro punto di vista sull'esperienza dei pazienti con il programma (Studio 3).

Lo studio è stato condotto su un campione di 27 pazienti afferenti sia all'ambulatorio di Psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico 'Paolo Giaccone' di Palermo, sia in regime di ricovero presso la Comunità Terapeutica Assistita "Karol già Stagno"

di Palermo. Il reclutamento è avvenuto attraverso il controllo delle cartelle cliniche e l'annotazione dei dati socio-demografici (sesso, età, livello d'istruzione, occupazione, stato civile, situazione abitativa, diagnosi e trattamento riabilitativo) di tutti coloro ritenuti potenzialmente idonei.

4.3 Metodi

Nell'ottobre 2015, il gruppo di ricerca di Palermo (Policlinico Universitario Paolo Giaccone - Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche-BioNeC) ha preso parte a un training formativo sull'utilizzo di CIRCuiTS, condotto dal Dott. Matteo Cella del King's College di Londra.

Da ottobre 2015 a dicembre 2016, il gruppo ha testato i 324 compiti che compongono il programma, per segnalare e correggere bugs e problemi di comprensibilità. Da giugno a dicembre 2016 i primi due terapeuti hanno svolto un addestramento intensivo su CIRCuiTS e fornito la supervisione ad altri terapeuti. A dicembre 2016 il gruppo di ricerca ha ottenuto il permesso da parte del comitato etico (N ° 9/2016) a condurre la sperimentazione.

Da gennaio a dicembre 2017 è stato effettuato uno screening delle cartelle cliniche dei pazienti afferenti agli ambulatori dell'Unità di Psichiatria del Policlinico Universitario Paolo Giaccone di Palermo e dei pazienti in regime di ricovero presso la Comunità Terapeutica Assistita "Karol già Stagno" convenzionata con il suddetto Policlinico e quindi afferente allo stesso comitato etico.

Da gennaio 2017 a febbraio 2018 lo studio 1 è stato portato avanti e completato. Da gennaio 2018 a febbraio 2018 è stato condotto e concluso lo studio 2. Da febbraio a maggio 2018 i ricercatori hanno completato lo studio 3 (figura 9).

Figure 9. Timetable of the studies

October 2015	January 2016	June 2016	December 2016	January 2017	March 2017	December 2017	January 2018	February 2018	May 2018
Training									
CIRCuiTS Translation	Italian								
	324 tasks are tested								
		First 2 Therapists perform CIRCuiTS							
			Ethical committee approval	Notes screening and first contact with patients (e.g. recruitment, assessment)					
				Study 1: Patients perform CIRCuiTS					
							Study 2 is conducted and completed		
								Study 3 is conducted and completed	

4.3.1 Studio 1: Aderenza e soddisfazione per CIRCuiTS

CIRCuiTS è stato proposto a pazienti affetti da un disturbo dello spettro psicotico (ICD-9: 295, 296, 298) afferenti all'ambulatorio dell'Unità di Psichiatria del Policlinico Universitario Paolo Giaccone di Palermo e a pazienti ricoverati presso la Comunità Terapeutica Assistita "Karol già Stagno". Il reclutamento è avvenuto attraverso il controllo delle cartelle cliniche e l'annotazione dei dati socio-demografici (sesso, età, livello d'istruzione, occupazione, stato civile, situazione abitativa, diagnosi e trattamento riabilitativo) di tutti coloro ritenuti potenzialmente idonei.

Per l'inclusione dei soggetti nello studio si è tenuto conto dei seguenti criteri:

Criteri d'inclusione:

- avere una diagnosi di disturbo dello spettro schizofrenico;
- essere in contatto con i servizi di salute mentale almeno nell'ultimo anno;
- avere un'età compresa tra i 18 ei 65 anni;
- avere deficit cognitivi (scarsa capacità di memoria e / o scarsa flessibilità cognitiva) e uno scarso funzionamento sociale.

Criteri di esclusione:

- cambio di terapia durante la fase di trattamento dello studio;
- storia di abuso o dipendenza da sostanze;
- deficit cognitivi dovuti a cause organiche (lesioni neurologiche acquisite o congenite);
- presenza di una grave insufficienza mentale (QI < 50).
- sintomi positivi acuti

Dopo essere stati informati sullo scopo e sulle procedure dello studio ed aver sottoscritto il consenso informato, i partecipanti sono stati sottoposti alla valutazione iniziale per accertarsi della presenza dei requisiti necessari per l'inclusione allo studio ed iniziare il training con CIRCuiTS.

I pazienti, dunque, ritenuti reclutabili sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica preliminare, attraverso la Global Assessment of Functioning (GAF) (Jones et al., 1995) per la valutazione del funzionamento sociale; la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) per la valutazione dell'intensità e della gravità dei sintomi psicotici classificandoli in positivi e negativi; la Short Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R Short) (Axelrod, 2002) per la valutazione del funzionamento cognitivo globale in termini quantitativi (misurazione del quoziente intellettivo) e qualitativi; il Digit Span (forward/backward) (Monaco, 2013) per la valutazione della memoria a breve termine verbale e l'attenzione; la Rey Complex Figure (copy/deferred) (Caffara et al., 2002): per la valutazione della memoria a breve termine e a lungo termine visuo-spaziale; il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993): per la valutazione delle funzioni esecutive e la Rosenberg Self Esteem Scale (Prezza et al., 1997) per la valutazione del grado di autostima.

Tutti coloro che possedevano i requisiti necessari, hanno iniziato il training con CIRCuiTS nella sua forma standard. L'aderenza è stata definita come il completamento di un minimo di 20 sessioni. Le sedute hanno avuto luogo almeno 2 volte la settimana per garantire l'efficacia del training e il soddisfacimento degli obiettivi dello studio. Alla fine dell'ultima sessione di training è stato completato dai pazienti un questionario di soddisfazione (All. A)

somministrato da un operatore indipendente del team di ricerca. Il questionario, sviluppato come adattamento dell'intervista semi-strutturata individuale (Reeder et al., 2016) è suddiviso in nove item valutati su una scala Likert da 1 a 4, e ha lo scopo di valutare la soddisfazione del paziente rispetto all'esperienza con CIRCuiTS. Il minimum target prefissato era il 70% delle risposte positive (3 e 4 sulla scala Likert).

4.3.2 Studio 2: fattibilità in un campione non clinico

Lo Studio 2 si è svolto su un campione non clinico composto da 30 partecipanti, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, reclutati attraverso liste di volontari e di madrelingua italiana. I criteri di esclusione identificati per questo studio erano l'aver in anamnesi una malattia psichiatrica, storia di lesioni cerebrali o altre malattie neurologiche o disordini dell'apparato endocrino che interessino le funzioni cerebrali e consumo di droghe o alcol.

Tutti i partecipanti ritenuti idonei hanno firmato il consenso informato e compilato una scheda sociodemografica.

È stato successivamente messo a punto, dal team di ricerca, un programma ad hoc per il gruppo non clinico contenente 20 tasks (uno per ogni tipologia di esercizio), da svolgere in una sessione della durata di circa un'ora. Alla fine della sessione, ai partecipanti è stato chiesto di completare la Self Assessment Measure (SAM) (All. B). La SAM è uno strumento di valutazione autosomministrato, composto da una scala Likert a 5 punti, tradotta e adattata dal lavoro di Reeder e colleghi (2016), tramite cui i partecipanti valutano l'attrattiva, la facilità di comprensione e di utilizzo, l'accettabilità culturale di aspetti specifici del programma e CIRCuiTS nel suo complesso.

Il Minimum targets alla SAM è stato prespecificato dai ricercatori al 70% e cioè equivalente ad un punteggio minimo sulla scala Likert uguale o superiore a 4 (Reeder et al., 2016).

4.3.3 Studio 3: Fattibilità di una versione di CIRCuiTS creata ad hoc per pazienti psicotici e terapeuti

a) Per questo studio sono stati reclutati cinque pazienti con diagnosi di psicosi, afferenti sia all'ambulatorio dell'Unità di Psichiatria del Policlinico Paolo Giaccone sia in regime di ricovero presso la CTA "Karol già Stagno". Questi pazienti hanno ricevuto 10 ore di terapia individuale e personalizzata con CIRCuiTS (cioè dieci sessioni). Al termine di ogni sessione, ogni partecipante ha completato la Self Assessment Measure1 (SAM1) (All. C) (Reeder et al., 2016), simile alla SAM ma adattata per fare riferimento all'esperienza di una singola sessione di CIRCuiTS.

b) Tre terapeuti volontari esperti in Cognitive Remediation, reclutati presso un'associazione no-profit di Palermo (L'isola Che c'è), hanno seguito una dimostrazione di CIRCuiTS di un'ora e poi hanno completato il Therapist Assessment Measure (TAM) (All. D), simile alla SAM1 ma adatta per indagare l'esperienza dei terapeuti, con una scala self-report a 5 punti Likert.

La TAM ha lo scopo di indagare l'esperienza dei terapeuti di accesso, interpretazione e applicazione di CIRCuiTS e il loro punto di vista circa l'esperienza dei pazienti con il programma.

I terapeuti, infine, hanno assemblato un programma di terapia pre-specificato per un ipotetico paziente, al fine di testare la facilità d'uso dell'interfaccia; in seguito, hanno completato la versione modificata del Therapist Semi-Structured Interview (TSSI) (All. E) (Reeder et al., 2016), composto da cinque domande a risposta aperta atte a valutare le percezioni dei terapeuti rispetto all'interfaccia dell'amministratore. Il minimum target della SAM-1 e della TAM erano pre-specificati al 60%, cioè il punteggio Likert minimo, doveva essere uguale o superiore a 4.

4.4 Risultati

4.4.1 Studio 1

In totale sono stati contattati 109 pazienti candidati. 86 di loro sono stati considerati idonei per lo studio secondo i criteri di inclusione, mentre 23 non sono stati ritenuti elegibili (vedi Figura 10). Tra coloro ritenuti elegibili, 16 non potevano partecipare a causa di problemi logistici che impedivano loro di poter frequentare il training due volte alla settimana così come previsto. 18 pazienti hanno accettato di prendere parte allo studio ma non sono stati disposti a frequentare l'Unità di Psichiatria due volte alla settimana, pertanto hanno completato solo la batteria neuropsicologica. 26 pazienti hanno rifiutato qualsiasi contatto con il gruppo di ricerca poiché non erano interessati a partecipare a nessun tipo di trattamento psicologico. Infine, 27 di loro, hanno accettato di sottoporsi al training con CIRCuITS.

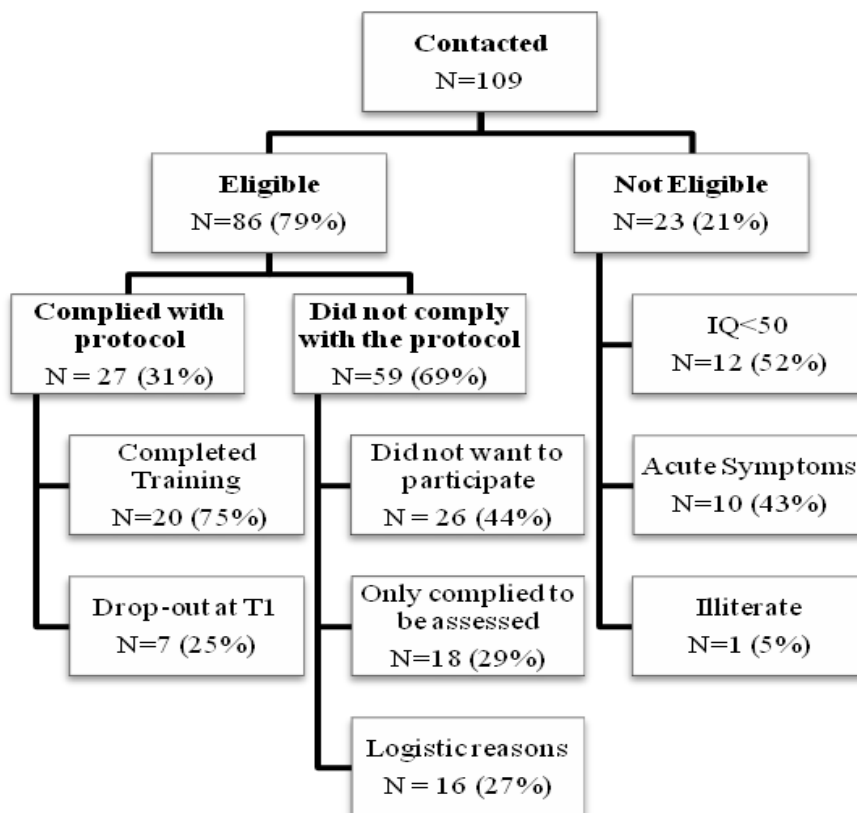


Figure 10. Flowchart for adherence to CIRCuITS

La tabella 1 mette a confronto le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti ritenuti elegibili con quelli ritenuti non elegibili. Tra i due campioni non sono emerse differenze in termini di età, sesso, stato di vita, stato civile, istruzione, trattamento psicofarmacologico e diagnosi.

Table 1. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione

	Eligible	N	Not eligible	N	t-test or chi ²	df	p-value
Age, mean (sd)	42.94 (11.6)	86	41.78 (13.1)	23	-0.4	107	0.680
Sex, N (%)		86		23	0.25	1	0.616
Male	55 (64)		16 (69.6)				
Female	31 (36)		7 (30.4)				
Living Status, N (%)		77		20	4.2	3	0.232
Alone	2 (2.6)		2 (10)				
Parents	37 (48.1)		12 (60)				
Own family	19 (24.7)		4 (20)				
Therapeutic Community	19 (24.7)		2 (10)				
Marital status, N (%)		83		21	1.420	2	0.492
Single	59 (71.1)		17 (81)				
Married/ steady relationship	20 (24.1)		4 (19)				
Separated/widowed	4 (4.8)		-				
Education, N (%)		79		22	1.796	3	0.616
Not educated	6 (7.6)		1 (4.5)				
Compulsory	52 (65.8)		16 (72.7)				
Diploma	16 (20.3)		5 (22.7)				
Degree	5 (6.3)		-				
Antipsychotic, N (%)		82		22	—	—	—
Yes	82 (100)		22 (100)				
Diagnosis, N (%)		86		23	1.022	1	0.312
non affective	85 (98.8)		22 (95.7)				
affective	1 (1.2)		1 (4.3)				

df= degree of freedom. sd= standard deviation.

La Tabella 2 mette a confronto le caratteristiche socio-demografiche e psicologiche dei pazienti che hanno completato CIRCuiTS (N=20) con coloro che hanno abbandonato la terapia precocemente (N=7). I due campioni erano comparabili in termini di caratteristiche socio-demografiche, gravità dei sintomi, funzionamento sociale e variabili neuropsicologiche.

Table 2. Caratteristiche socio-demografiche e psicologiche di coloro che hanno completato il training e dei drop-out

	Completed training (N = 20)	Drop-out (N = 7)	chi ² (df), U Mann-Whitney	p-value
Age , mean (sd)	36.95 (8.68)	44.86(13.18)	-1.67	0.099
Gender , N (%)			2.70 (1)	0.155
Male	14 (70)	7 (100)		
Female	6 (30)	-		
Education , N (%)			3.26 (2)	0.353
Compulsory education	13(65)	5(71.4)1(14.3)		
Diploma	5 (25)	1 (14.3)		
Degree	2 (10)			
Living status , N (%)			2.96 (3)	0.227
Alone	-	-		
Parents	10 (50)	3 (42.9)		
Own family	-	1 (14.3)		
Therapeutic Community	10 (50)	3 (42.9)		
Marital status , N (%)			0.37 (2)	0.830
Single	16.80 (80)	6 (85.7)		
Married/ in a steady relationship	3 (15) 1 (5)	1 (14.3) -		
Separated/widowed				
Rehabilitation therapy , N (%)			0.61 (1)	0.662
Yes (in the past)	12 (60)	3 (42.9)		
No	8 (40)	4 (57.1)		
IQ , mean (sd)	77.95 (14.82)	84.43 (16.24)	-1.13	0.269
PANSS , mean (sd)				
Positive	12.65 (3.89)	13.71 (5.82)	- 0.19	0.859
Negative	17 (5.94)	18.29 (12.53)	- 0.30	0.776
General	33.90 (9.26)	36.71 (9.42)	-0.80	0.437
GAF Social , mean (sd)	61.40 (12.75)	57.71 (15.86)	- 0.44	0.675
Rosemberg Test , mean (sd)	28.35 (5.41)	27 (7.48)	- 0.49	0.635
Rey-Complex Figure , mean (sd)	27.36 (8.32)	24.17 (10.25)	-0.66	0.524
Copy	6.48 (5.43)	5.85 (5.48)	-0.44	0.675
Recall				
Digit Span , mean (sd)				
Forward	4.79 (0.91)	4.80 (1.21)	- 0.05	0.968
Backward	2.82 (1.03)	2.86 (0.52)	- 0.58	0.577
Wisconsin Test , mean (sd)				
Perseveration	26.35 (13.54)	27.57 (27.25)	-0.91	0.376
Total errors	52.25 (18.79)	47.71 (34.81)	-0.33	0.756
Categories completed	3.50 (1.87)	.57 (2.50)	-0.19	0.855

df= degree of freedom. sd= standard deviation.

Al termine dell'ultima sessione di CIRCuiTS, i 20 partecipanti hanno compilato il questionario di soddisfazione e la Tabella 3 ne descrive i punteggi. I pazienti che hanno ottenuto un

punteggio pari a 3 (soddisfatto) o 4 (fortemente soddisfatto), oscillavano tra l'85% e il 100% per ogni singolo Item, superando così il punteggio minimo prestabilito del 70% per singoli Item e per l'intero questionario.

Table 3. Questionario di Soddisfazione

Item	mean	(min-max)	% of 3 -4	Minimum target score % of 3-4
1. Perception of reception received	3.81	(3 - 4)	100	70
2. Satisfaction of the activities done	3.71	(3 - 4)	100	70
3. Would you recommend CIRCuiTS	3.29	(1 - 4)	95.20	70
4. Satisfaction expectations	3.52	(3 - 4)	100	70
5. You would reuse CIRCuiTS	3.24	(2 - 4)	85.70	70
6. Therapists satisfaction	3.95	(3 - 4)	100	70
7. Improved thinking skills	3.48	(3 - 4)	100	70
8. Difficulty using PC for CIRCuiTS	3.19	(2 - 4)	90.40	70
9. Transfer to daily activities	3.52	(3 - 4)	100	70

4.4.2 Studio 2

La Tabella 4 descrive i risultati ottenuti alla SAM. Tutti i partecipanti hanno dato un punteggio superiore a 4 nella scala Likert per attrattività, comprensibilità, facilità d'uso e accettabilità culturale, superando così il minimum target del 70%. Nella parte "commenti" del test hanno identificato alcuni errori, hanno fornito alcuni suggerimenti (ad esempio per creare una versione di CIRCuiTS touch per tablet) e hanno riportato di aver trovato interessanti i compiti di CIRCuiTS.

Table 4. SAM

	Mean score (range)	% of 4-5 or >1* (range)	Minimum target score % of 4-5 or >1* (range)
Attractiveness			
Overall rating	4.6	90.0	70
Specific item ratings	4.3 (3.8 - 4.6)	63.3 - 93.3	70
Comprehensibility			
Overall rating	4.5	83.3	70
Specific item ratings	4.3 (4.3 - 4.5),	83.3 - 90.	70
Ease of use			
Overall rating	4.7	93.3	70
Specific item ratings	4.6 (4.5 - 4.7)	93.3 - 96.7	70
Cultural acceptability	4.7 (3-5)	100*	>1

Minimum target score 70% of 4-5

4.4.3 Studio 3

a) Cinque pazienti (4 maschi e una femmina) di 43,6 anni (sd = 13,5) hanno svolto dieci sessioni di una versione di CIRCuiTS creata ad hoc. Tre di loro vivevano in regime di ricovero presso la comunità terapeutica “Karol già Stagno” e due invece abitavano con i propri genitori. Due di loro hanno completato l'istruzione obbligatoria, uno è in possesso della laurea e gli altri due hanno conseguito il diploma. La Tabella 5 descrive i valori assegnati alla SAM-1, dopo la prima e la decima sessione, riguardanti l'attrattività, la comprensibilità, la facilità d'uso e l'accettabilità culturale. Tutti i punteggi complessivi erano superiori all'obiettivo minimo del 60% sia all'inizio che alla decima sessione. Alcuni Item specifici non hanno raggiunto il punteggio minimo durante la prima sessione (meno di 4 o 5), ma lo hanno raggiunto dopo la decima sessione ottenendo un punteggio di 4 o 5 sulla scala Likert.

Table 5. SAM-1

	After the 1 st session		After the 10 th session	
	mean	% 4-5	mean	% 4-5
Attractiveness				
<i>Overall</i>	3.60	60	4.40	100
<i>Specific items range</i>	2.60 - 4	-	3.80 - 4.40	-
Comprehensibility				
<i>Overall</i>	3.60	60	4.40	100
<i>Specific items range</i>	2.60 - 4	-	4 - 4.40	-
Easy of use				
<i>Overall</i>	4.00	100	4.60	100
<i>Specific items range</i>	2.40 - 4	-	4.00 - 4.80	-
Acceptability	>1	60	>1	100

Minimum target score 60% of 4-5

b) I tre terapeuti esperti in CR (2 maschi, 27 anni (sd = 2,64), una volta concluso il training, hanno compilato il questionario TAM e, dopo l'esperienza di assemblaggio di un programma di CIRCuiTS, hanno completato la TSSI.

La Tabella 6 mostra i punteggi medi complessivi. Attrattività e Comprensibilità hanno ottenuto una valutazione superiore a 4 mentre la comprensione della selezione e dell'uso delle strategie e l'aiuto online hanno ottenuto un punteggio superiore a 3. Tutti i terapeuti hanno descritto l'interfaccia dell'amministratore come molto interessante e utile (Item 1, 2 e 3 della TSSI). Due terapeuti descrivono la funzione di “costruzione del programma” come “non facile” poiché richiede molto tempo per essere appresa. Tuttavia, un terapeuta ha trovato questa funzione facile e intuitiva.

Table 6. TAM

	mean	% 4-5	Minimum target score
Attractiveness	4.67	100	60
Comprehensibility	4.33	100	60
Easy of use	3.67	66.6	60
Features before beginning a task			-
(Specific items range)	3.00 - 4.67	-	
Features during a task			-
(Specific items range)	3.33 - 4.67	-	
Features after a task			-
(Specific items range)	4.00 - 5.00	-	
Therapist-only features			-
(Specific items range)	2.33-5.00	-	

Minimum target score 60% of 4-5

Ricapitolare sugli obiettivi di ciascuno studio brevemente dire i risultati principali e poi il

4.5 Discussione

Questa è la prima serie di studi in Italia sull'accettabilità e fattibilità di un programma CR computerizzato di nuova generazione – CIRCuiTS.

Il primo studio ha coinvolto un campione clinico composto da individui con psicosi a cui è stato somministrato un programma di CIRCuiTS standard, per valutare sia l'aderenza che la soddisfazione alla fine del trattamento. Negli ultimi due studi, l'accettabilità, la comprensibilità e la facilità d'uso, sono state valutate in un campione non clinico, in cinque pazienti con psicosi e in tre terapeuti CR esperti.

I risultati ottenuti dallo studio sul campione clinico, mostrano come la versione italiana di CIRCuiTS, un programma di Cognitive Remediation computerizzato e di nuova generazione basato sulla metacognizione, sia fattibile per le persone con diagnosi di psicosi che presentano una compromissione delle funzioni cognitive. Il 75% dei partecipanti allo studio ha infatti terminato il programma standard di CIRCuiTS in almeno 20 sessioni, il restante 25% ha invece interrotto il trattamento precocemente. Nonostante vi sia un buon livello di aderenza, la percentuale di abbandono è leggermente superiore rispetto a quella di altri studi di Cognitive Remediation, inclusi quelli riguardanti programmi di CR computerizzati (Wykes et al., 2011; Murthy et al., 2012) che identificano invece un tasso di abbandono accettabile del 15%.

Esaminando però in modo più approfondito le ragioni che hanno indotto i partecipanti a interrompere il trattamento (N=7), emerge come quattro pazienti abbiano abbandonato volontariamente il training dopo le prime sedute (hanno completato tra le 6 e le 13 sedute); di questi quattro pazienti, tre erano pazienti ambulatoriali afferenti all'U.O. di Psichiatria del Policlinico e, nonostante fossero

altamente motivati, hanno dovuto interrompere precocemente il training a causa dell'indisponibilità da parte dei parenti ad accompagnarli presso la nostra clinica psichiatrica, mentre un paziente, ospite della CTA "Karol già Stagno", è stato inaspettatamente trasferito in un'altra comunità terapeutica fuori Palermo.

Questa analisi delle motivazioni dei drop-out cambia la visione dell'aderenza al training con CIRCuiTS. Da questa prospettiva, infatti, potremmo dire che è stato raggiunto il coinvolgimento dei partecipanti, ma emergono limiti significativi in particolare per quanto riguarda la dipendenza logistica dei pazienti dai parenti che li devono accompagnare.

Lo studio ha infatti registrato alti tassi di soddisfazione, (raccolti con un questionario di soddisfazione) con un superamento del minimum target che suggerisce come CIRCuiTS sia stato percepito dai pazienti come un'esperienza positiva. Gli item del questionario di soddisfazione che esplorano la relazione con il terapeuta hanno ottenuto il punteggio massimo, evidenziando quanto i nostri operatori siano stati in grado di coinvolgere i pazienti, di farli sentire accettati e ben accolti, mantenendo alta la loro motivazione al trattamento.

L'importanza di una buona relazione tra paziente e terapeuta è stata teorizzata da molti autori (Horvath e Luborsky, 1993) e definita come alleanza terapeutica, di aiuto o di lavoro (Huddy, Reeder, Kontis, Wykes, & Stahl, 2012) che si attua quando l'utente del servizio e il terapeuta sono d'accordo circa l'obiettivo della terapia, i compiti da effettuare per raggiungere lo scopo e l'importanza del rispetto reciproco (Bordin, 1979). Inoltre, i pazienti sembrano totalmente soddisfatti delle attività proposte, che coincidono con le loro aspettative, specie in riferimento al miglioramento delle capacità di pensiero e al loro trasferimento nelle attività quotidiane.

Anche i risultati ottenuti dal campione non clinico, dimostrano buoni livelli di fattibilità generale di CIRCuiTS. Se confrontiamo i nostri dati con quelli di Reeder, "l'attrattiva della musica" ha ricevuto un tasso minore rispetto minimum target. Seguendo i metodi dello studio inglese, abbiamo disgiunto la musica

dal feedback uditivo in modo che gli utenti potessero spegnere la musica senza influire sui compiti. La versione di CIRCuiTS creata ad hoc per i campioni dello studio 3, è stata ben accettata da pazienti e terapeuti. Entrambi i gruppi hanno valutato l'attrattività, la comprensibilità, la comprensione della selezione e dell'uso della strategia, con punteggi più alti. Come nello studio inglese, anche nel nostro i terapeuti esperti in CR hanno offerto alcuni suggerimenti. In particolare, hanno sottolineato la necessità di essere ben addestrati per l'elaborazione di una versione "tailored" di CIRCuiTS. Per quanto riguarda le valutazioni dei 5 pazienti psicotici nelle sessioni di trattamento, tutti i risultati sono superiori al tasso prestabilito, in accordo con i dati ottenuti dal campione non clinico, e confermano che CIRCuiTS è un trattamento computerizzato adatto al target di pazienti con disturbi dello spettro psicotico, in termini di attrattiva, interesse, usabilità e comprensibilità. Recenti studi di e-health sottolineano l'importanza della ricerca partecipativa e la necessità di considerare le percezioni del target durante la progettazione di nuovi trattamenti computerizzati (Nicholas, Boydell e Christensen, 2016; Yardley et al., 2016), quindi la versione italiana di CIRCuiTS è un programma di terapia che soddisfa queste esigenze, dando la possibilità di effettuare una prima sperimentazione clinica su una popolazione italiana per valutare l'efficacia di questo trattamento.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO UNIVERSITARIO DI BIOMEDICINA SPERIMENTALE E NEUROSCIENZE CLINICHE

QUESTIONARIO DI SODDISFAZIONE SULL'ESPERIENZA CON CIRCUITS

Adesso ti chiediamo di pensare alla tua esperienza con CIRCUITS. Ti prego di rispondere sinceramente alle domande, poiché la tua opinione è utile per poter migliorare il nostro trattamento. Per qualsiasi dubbio puoi rivolgerti agli operatori che saranno lieti esserti d'aiuto nella compilazione di questo questionario sul livello di soddisfazione che hai percepito durante l'esecuzione del trattamento.

GRAZIE

Domanda 1: Che impressione hai avuto dell'accoglienza che hai ricevuto quando hai incontrato la prima volta gli operatori che ti hanno supportato durante l'esecuzione delle attività su CIRCUITS?

Molto soddisfatto	Soddisfatto	Insoddisfatto	Molto insoddisfatto
-------------------	-------------	---------------	---------------------

Domanda 2: Sei soddisfatto di come si sono svolte le attività del trattamento CIRCUITS?

Molto soddisfatto	Soddisfatto	Insoddisfatto	Molto insoddisfatto
-------------------	-------------	---------------	---------------------

Domanda 3: Se un tuo amico avesse bisogno di un aiuto simile al tuo, gli raccomanderesti CIRCUITS ?

certamente sì	sì, penso di sì	no, penso di no	assolutamente no
---------------	-----------------	-----------------	------------------

Domanda 4: Ripensando alle tue aspettative iniziali ti ritieni soddisfatto del trattamento CIRCUITS?

Molto soddisfatto	Soddisfatto	Insoddisfatto	Molto insoddisfatto
-------------------	-------------	---------------	---------------------

Domanda 5: Se avessi ancora bisogno di aiuto, ti rivolgeresti di nuovo a questo servizio per migliorare le tue capacità cognitive?

certamente sì	sì, penso di sì	no, penso di no	assolutamente no
---------------	-----------------	-----------------	------------------

Domanda 6: In che misura sei soddisfatto degli operatori che ti hanno supportato durante tutto il trattamento?

Molto soddisfatto	Soddisfatto	Insoddisfatto	Molto insoddisfatto
-------------------	-------------	---------------	---------------------

Domanda 7: Ripensando alla tua esperienza, quanto ti ritieni soddisfatto delle tue abilità di pensiero che hai sviluppato con CIRCUITS?

Molto soddisfatto	Soddisfatto	Insoddisfatto	Molto insoddisfatto
-------------------	-------------	---------------	---------------------

Domanda 8: Quanto è stato difficile utilizzare il computer per lo svolgimento dei compiti su CIRCUITS?

Molto facile	Facile	Difficile	Molto difficile
--------------	--------	-----------	-----------------

Domanda 9: Ritieni che quello che hai appreso attraverso CIRCUITS ti sia stato utile nello svolgimento delle tue attività quotidiane?

Molto utile	Utile	Poco utile	Inutile
-------------	-------	------------	---------



Come ti senti adesso che hai terminato la tua esperienza con CIRCUITS?

All. B



Appendix 1: Self-assessment measure (SAM)

Per ogni item, cerchiare il numero che pensi descriva meglio la tua esperienza.

Pensando a quanto ti è sembrato interessante il programma, come valuti ciò che segue?



	Veramente poco interessante 				Davvero interessante 
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Introduzione	1	2	3	4	5
CiRCuITS village	1	2	3	4	5
Le musiche di CiRCuITS	1	2	3	4	5
Pagina delle istruzioni	1	2	3	4	5
Le demo	1	2	3	4	5
Scoring finale e scale di valutazione	1	2	3	4	5
Scena della biblioteca	1	2	3	4	5

Pensando alla semplicità di comprensione del programma, come valuti ciò che segue?



	Veramente difficile da capire 				Davvero facile da capire 
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Istruzioni del compito	1	2	3	4	5
Demos	1	2	3	4	5
Difficoltà del compito/durata del	1	2	3	4	5

compito					
Strategia delle caselle di selezione	1	2	3	4	5
Libri nella biblioteca	1	2	3	4	5

Pensando alla facilità di utilizzo del programma, come valuti ciò che segue?

	Veramente difficile da usare 				Davvero semplice da utilizzare 
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Movimenti nel villaggio	1	2	3	4	5
Pagina delle istruzioni	1	2	3	4	5
Le demo	1	2	3	4	5
Difficoltà del compito/durata del compito	1	2	3	4	5
Strategia delle caselle di selezione	1	2	3	4	5
Scoring finale e pagina delle valutazioni	1	2	3	4	5
Libri nella biblioteca	1	2	3	4	5

In generale, trovi che CIRCUITS sia un programma che utilizza un linguaggio e uno stile comprensibile e accettabile per una persona che vive in Italia?

Inaccettabile 				Accettabile 
1	2	3	4	5

Se non ti sono piaciuti alcuni aspetti del programma CIRCUITS, potresti esporre il perché?



Puoi fornire ulteriori commenti sotto.

Grazie per aver completato questo questionario, apprezziamo veramente il tuo aiuto.

All.C

Appendix 1: Self-assessment measure (SAM-1)

Pensando a quanto ti è sembrato interessante la sessione di oggi



	Veramente poco interessante 				Davvero interessante 
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Pagina delle istruzioni	1	2	3	4	5
Le demo	1	2	3	4	5

Pensando alla semplicità di comprensione della sessione di oggi, come valuti ciò che segue?



	Veramente difficile da capire 				Davvero facile da capire 
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Istruzioni del compito	1	2	3	4	5
Demos	1	2	3	4	5
Difficoltà del compito/durata del compito	1	2	3	4	5
Strategia delle caselle di selezione	1	2	3	4	5

Pensando alla facilità di utilizzo della terapia nella sessione di oggi, come valuti ciò che segue?

	Veramente difficile da usare				Davvero semplice da utilizzare

					
Valutazione generale	1	2	3	4	5
Pagina delle istruzioni	1	2	3	4	5
Le demo	1	2	3	4	5
Difficoltà del compito/durata del compito	1	2	3	4	5
Strategia delle caselle di selezione	1	2	3	4	5

In generale, trovi che i contenuti che hai incontrato oggi su CIRCUITS utilizzino un linguaggio e uno stile comprensibile e accettabile per una persona che vive in italia?

Inaccettabile				Accettabile
				
1	2	3	4	5

Se non ti sono piaciuti alcuni aspetti del programma CIRCUITS, potresti esporre il perché?

Puoi fornire ulteriori commenti sotto.

Grazie per aver completato questo questionario, apprezziamo veramente il tuo aiuto.

All. D

Appendix 2: Therapist Assessment Measure (TAM)

Per ogni item, cerchiare il numero che meglio descrive la tua esperienza rispetto all'utilizzo e alle funzioni di CIRCUITS.

- Per iniziare, vorremmo farti alcune domande sulle caratteristiche del software quando completi le attività.

Le funzioni prima di iniziare un'attività:

Pensando a quanto sia interessante il software, come valuteresti quanto segue?

	Poco interessante				Molto interessante
Istruzioni	1	2	3	4	5
Dimostrazioni	1	2	3	4	5
Strategie	1	2	3	4	5

Pensando alla semplicità di utilizzo del software, come valuteresti quanto segue?

	Difficile da comprendere				Molto semplice da comprendere
Istruzioni	1	2	3	4	5
Dimostrazioni	1	2	3	4	5
Strategie	1	2	3	4	5
Grado di difficoltà e durata delle prove	1	2	3	4	5

Trovi le seguenti funzioni utili se ti trovassi ad utilizzare CIRCUITS con un paziente?

	Poco utili				Molto utili
Dimostrazioni	1	2	3	4	5
Strategie Dimostrative	1	2	3	4	5
Difficoltà e lunghezza del compito	1	2	3	4	5

Pensando alle informazioni fornite prima di iniziare l'attività, come valuteresti quanto segue?

Troppo\troppo poco				Giusta quantità
1	2	3	4	5

Funzioni durante un'attività:

Trovi le seguenti funzioni utili quando utilizzi CIRCUITS con un cliente?

	Poco utili				Molto utili
pulsante 'i' (istruzioni)	1	2	3	4	5
Pulsante 's' (strategia)	1	2	3	4	5
Pulsante 'T' pausa	1	2	3	4	5
Pulsante 'T' riinizia	1	2	3	4	5

Pulsante 'T' disegna	1	2	3	4	5
Feedback sonoro	1	2	3	4	5
Feedback visivo	1	2	3	4	5

Come valuteresti la quantità di informazioni fornite dalla "i" (istruzioni)?

Troppo\troppo poco				Giusta
1	2	3	4	5

Funzioni dopo un'attività:

Pensando a quanto sia interessante il software, come valuteresti quanto segue?

	Poco interessante				Molto interessante
Valutazione finale	1	2	3	4	5
Libri della biblioteca	1	2	3	4	5

Pensando a quanto sia semplice utilizzare il software, come valuteresti quanto segue?

	Difficile da comprendere				Molto semplice da comprendere
Barra del punteggio	1	2	3	4	5
Libro "aiuto" in biblioteca	1	2	3	4	5

Trovi le seguenti funzioni utili se ti trovassi ad utilizzare CIRCUITS con un paziente?

	Poco utili				Molto utili
Barra del punteggio	1	2	3	4	5
Grado di difficoltà	1	2	3	4	5
Feedback sul tempo impiegato	1	2	3	4	5
Valutazione della strategia	1	2	3	4	5
Libro del punteggio in Biblioteca	1	2	3	4	5
Libro "aiuto" in Biblioteca	1	2	3	4	5

2. Adesso vorremmo chiederti come trovi alcune delle funzioni riservate esclusivamente al terapeuta.

Pensando a quanto sia semplice utilizzare il software, come valuteresti quanto segue?

	Difficile				Facile
Dal punto di vista del paziente	1	2	3	4	5
Pulsanti di ripristino e pulsanti salta attività	1	2	3	4	5
Manuale del terapeuta	1	2	3	4	5
Trasferire I dati al software per la verifica\ricerca	1	2	3	4	5

Pensando a quanto sia interessante il software, come valuteresti quanto segue?

	Molto interessante				Poco interessante
Dal punto di vista del paziente	1	2	3	4	5
Manuale del terapeuta	1	2	3	4	5

3. Infine, vorremmo sapere cosa ne pensi del software in generale.

Come valuteresti quanto segue?

Interesse?				
Poco interessante				Molto interessante
1	2	3	4	5

Utilizzo?				
Difficile da usare				Facile da usare
1	2	3	4	5

Capacità di comprensione?				
Difficile da comprendere				Facile da comprendere
1	2	3	4	5

Se non sei soddisfatto di uno o più aspetti del programma CIRCUITS, potresti spiegarne il perché?

Si prega di inserire eventuali commenti aggiuntivi.

Grazie per aver completato il questionario, apprezziamo molto il tuo aiuto.

All. E

Therapist Semi-Structured Interview (TSSI)

1. Ora che hai creato dei programmi di terapia su CiRCuITS per cinque ipotetici pazienti, cosa ne pensi di questa funzione del programma?

2. Quanto ritieni utile questa funzione e quanto la ritieni fattibile per i tuoi pazienti?
3. Alla luce della tua esperienza con le attività di CiRCuITS, pensi di essere in grado di costruire un programma ad hoc per i tuoi pazienti? Quanto pensi sia facile o difficile?
4. Ti viene in mente qualcosa che pensi possa aiutarti nella somministrazione di CiRCuITS ai tuoi pazienti?
5. Hai qualche idea su come migliorare CiRCuITS in generale?

Bibliografia

- Aleman A., Hijman R., de Haan E., Kahn R. S. Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*; Volume 156, pp. 1358-1366.
- Alptekin K., Akvardar Y., Kivircik Akdede B.B. et al. (2005) Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 29:239-244.
- Altshuler, L. L., Ventura et al. (2004) Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*; 56, 560–569.

- American Psychiatric Association (2014) Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, DSM-5. Milano: Cortina Raffaello; pp. 115-118.
- Andreasen N.C., Olsen S. (1982) Negative vs Positive Schizophrenia Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry*; 39(7):789–794.
- Andreasen N.C. (1990) Schizophrenia: Positive and Negative symptoms and syndrome. Krger Basel; Volume 24.
- Anthony, W. A. (2008). Cognitive remediation and psychiatric rehabilitation. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 32(2), 87–88.
- Arseneault L., Cannon M., Witton J., Murray RM, (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 184, 110-117.
- Axelrod B.N. (2002) Validity of the Wechsler abbreviated scale of intelligence and other very short form of estimating intellectual functioning. *Assessment*; 9 (1), 17-23.
- Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984) Intelligence in schizophrenia: Meta-analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin*; 10(3), 430-459.
- Bacon E., Izaute M. (2009) Metacognition in schizophrenia: Processes underlying patients' reflections on their own episodic memory. *Biol Psychiatry*; 66:1031–1037.
- Basso M.R., Nasrallah H.A., Olson S.C., Bornstein R.A. (1997) Cognitive deficits distinguish patients with adolescent- and adult-onset schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*; 10:107-112.
- Bellack A.S., Morrison R.I, Winxted J.T. et al. (1990) An analysis of social competence in schizophrenia. *Birtish Journal of Psychiatry* 1990; 160, pp.806-818.
- Bellack A.S., Mueser K.T., Morrison R.L., Tierney A., Podell K (1990). Remediation of cognitive deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 147: 1650-5.
- Bertrando P. (1997). *Misurare la famiglia*. Bollati Boringhieri: Torino.
- Bleuler Eugen (1911) *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien* Leipzig, Deuticke.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36–42.
- Bordin, E. S. (1979). The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 16(3), 252–260. <https://doi.org/10.1037/h0085885>
- Bowie C.R., Reichenberg A., Patterson T.L. et al. (2006) Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry*; 163 (3): 418-425.

- Boydell J., van Os J., McKenzie K., Allardyce J., Goel R., McCreadie RG., Murray RM. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *British Medical Journal* 323, 1-4.
- Brown S. (1997) Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* Dec; 171 (6) 502-508.
- Brown S., Inskip H., Barraclough B. (2000). Causes of the mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 177, 212-217.
- Brown AS., Schaefer CA., Wyatt RJ., Begg MD., Bresnahan MA., Harkavy-Friedman J., Gorman JM., Malaspina D., Susser ES. (2002). Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry* 159, 1528-1533
- Bryce, S. D., Rossell, S. L., Lee, S. J., Lawrence, R. J., Tan, E. J., Carruthers, S. P., & Ponsford, J. L. (2018). Neurocognitive and Self-efficacy Benefits of Cognitive Remediation in Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(6), 549–562. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001369>
- Burns T., Patrick D. (2007) Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 116(6): 403–418.
- Byrne M., Agerbo E., Ewald H., Eaton WW., Bo Mortensen P. (2003). Parental age and risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60, 673-678.
- Caffara P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F., Venneri A. (2002) Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*; 22 (6), 443-447.
- Cannon TD., Kaprio J., Lonnqvist J., Huttunen M., Koshenvui M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Archives General Psychiatry* 55, 67-74.
- Cannon M., Jones PB., Murray RM. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 159, 1080-1092.
- Cantor-Graae E., Pedersen CB., McNeil TF., Mortensen PB. (2003). Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *British Journal of Psychiatry* 182, 117-122.
- Cappa S.F, Galderisi S., Mucci A., Maj M., Toni C., Boldrini M., Medda PP., Frare F. Garghentini P.G, Grassi B., Scarone S. (1999) Aspetti neuropsicologici delle sindromi psichiatriche. In: Cassano G.B., Pancheri P. *Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Masson.
- Carcione A., Semerari A., Nicolò G., Pedone R., Popolo R., Conti L., Fiore D., Procacci M., Dimaggio, G. (2010) Metacognitive mastery dysfunctions in personality disorder

psychotherapy. *Psychiatry Research*; 190(1):60-71.

Cardno AG., Rijdsdijk FV., Sham PC., Murray RM., McGuffin P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry* 159, 539-545.

Caspi A, Reichenberg A, Weiser M et al. (2003) Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res*; 65:87-94.

Cassano G. B., Tundo A. (2006) *Psicopatologia e clinica psichiatrica*. Milano: UTET; pp. 49, 336-339.

Cella, M., Huddy, V., Reeder, C., & Wykes, T. (2012). in *C Er Ig E ® a*, 53(3), 185–196.

Cella, M., Reeder, C., & Wykes, T. (2015). Lessons learnt? The importance of metacognition and its implications for Cognitive Remediation in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 6, 1259.

Cella, M., Reeder, C., Wykes, T., Sahakian, B. J., & Kramer, A. F. (2015). Cognitive remediation in schizophrenia — now it is really getting personal This review comes from a themed issue on Cognitive enhancement. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 147–151.

Cellard, C., Reeder, C., Paradis-Giroux, A. A., Roy, M. A., Gilbert, E., Ivers, H., ... Wykes, T. (2016). A feasibility study of a new computerised cognitive remediation for young adults with schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 26(3), 321–344.

Davis, L. W., & Lysaker, P. H. (2007). Therapeutic Alliance and Improvements in Work Performance Over Time in Patients With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(4), 353–357. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000261954.36030.a1>

Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the Obvious. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532.

Eack S., Greenwald D., Hogarty S., Keshavan M. (2010) One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia research* vol: 120 (1-3) pp: 210-6.

Erlenmeyer-Kimling L., Rock D., Roberts S.A., Janal M., Kestenbaum C., Cornblatt B., Adamo U.H., Gottesman I.I. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry* 157, 1416-1422.

Fouskakis D., Gunnell D., Rasmussen F., Tynelius P., Sipos A., Harrison G. (2004). Is the season of birth association with psychosis due to seasonal variations in foetal growth or other related exposures? A cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109, 259-263.

Ge X., Conger RD., Cadoret RJ., Neiderhiser JM., Yates W., Troughton E., Stewart MA.

- (1996). The developmental Interface between nature and nurture: a mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors. *Developmental Psychology* 4, 574-589.
- Glenthøj, L. B., Hjorthøj, C., Kristensen, T. D., Davidson, C. A., & Nordentoft, M. (2017). The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophrenia*, 3, 20. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0021-9>
- Goldstein MJ. (1987). The UCLA High-Risk Project. *Schizophrenia Bulletin* 13, 505-514.
- Goodman SH. (1987). Emory University Project on Children of Disturbed Parents. *Schizophrenia Bulletin* 13, 411-423.
- Gottesman II., Shields J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 58, 199-205.
- Gottesman II., Erlenmeyer-Kimling L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 51, 93-102.
- Gottesman II., Bertelsen A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risk in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry* 46, 867-872.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
- Hallmayer J. (2000). The epidemiology of the genetic liability for schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 (Suppl), S47-S55
- Harrison G., Gunnell D., Glazebrook C., Page K., Kwienski R. (2001). Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. *British Journal of Psychiatry* 179, 346-350.
- Harvey, P. D., Green, M. F., Bowie, C., & Loebel, A. (2006). The dimensions of clinical and cognitive change in schizophrenia: evidence for independence of improvements. *Psychopharmacology*, 187(3), 356–363.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445.
- Heston L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry* 112, 819-825.
- Horvath, A. O., & Luborsky, L. (1993). The role of the therapeutic alliance in psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(4), 561–573. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.61.4.561>
- Huddy, V., Reeder, C., Kontis, D., Wykes, T., & Stahl, D. (2012). The effect of working

- alliance on adherence and outcome in cognitive remediation therapy. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(7), 614–619. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31825bfc31>
- Hultman C.M., Sparen P., Takei N., Murray R.M., Cnattingius S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset case-control study. *British Medical Journal* 318, 421-426
- Jablensky A. (1999). The concept of schizophrenia: pro et contra. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 8, 4, 242-247.
- Jablensky A. (2000). Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 (Suppl), S26-S34.
- Janssen I., Krabbendam L., Bak M., Hanssen M., Vollebergh W., de Graaf R., van Os J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109, 38-45.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
- Keefe, R. S. E., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive Impairment in Schizophrenia. In *Handbook of experimental pharmacology* (pp. 11–37). https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2
- Kendell R., Jablensky A. (2002). Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *American Journal of Psychiatry* 160, 4-12.
- Kety, S.S., Ingraham, L.J. (1992). Genetic transmission and improved diagnosis of schizophrenia in pedigrees of adoptees. *Journal of Psychiatry Research* 26, 247-255.
- Kinney DK., Holzman PS., Jacobsen B. et al. (1997). Thought disorder in schizophrenic and control adoptees and their relatives. *Archives of General Psychiatry* 54, 475-479.
- Lammertink M., Loffher F., Kaiser R., Hambrecht M., Pukrop R. (2001). Differences in substance abuse patterns: multiple drug abuse alone versus schizophrenia with multiple drug abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 104, 361–366.
- Leff J., Vaughn C. (1980). The interaction of life events and relatives' Expressed Emotion in schizophrenia and depressive neurosis. *British Journal of Psychiatry* 136, 146-153
- Lehman, A. F., Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B., Dixon, L. B., Goldberg, R., ... Steinwachs, D. M. (2004). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 193–217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007071>
- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(1), 316–

- Liddle P. (2000) Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta psychiatrica Scandinavica*.vol: 400 pp: 11-6.
- Limosin F., Rouillon F., Payan C., Cohen J-M., Strub N. (2003). Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 331-335.
- Lindenmayer J., Fregenti S., Kang G., Ozog V., Ljuri I., et. al. (2017) The relationship of cognitive improvement after cognitive remediation with social functioning in patients with schizophrenia and severe cognitive deficits. *Schizophrenia Research* vol: 185 pp: 154-160
- Lysaker P. H., Vohs J., Minor K. S., Irarrázaval, L., Leonhardt, B., Hamm, J. A., ... Dimaggio, G. (2015). Metacognitive Deficits in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 203(7), 530–536.
- Magliano L., Marasco C., Fiorillo A., Malangone C., Guameri M., Maj M . (2002). The impact of professional and social network support on the burden of families of patients with schizophrenia in Italy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106, 291-298.
- Maj M. (1998). Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 172, 458-460.
- Malaspina D., Harlap S., Fennig S., Heiman D., Nahon D., Feldman D., Susser ES (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives General Psychiatry*58, 361-367.
- McGorry P. (2000). The nature of schizophrenia: signpost to prevention. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 (Suppl), S14-S21.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791–1802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V, & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336.
- Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34(5), 749–754.
- Mortensen PB., Pedersen CB., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewald H., Mors O., Andersen PK., Melbye M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 25, 603-8
- Mura, G., Petretto, D. R., Bhat, K. M., & Carta, M. G. (2012). Schizophrenia: from

- Epidemiology to Rehabilitation. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 8(1), 52–66.
- Murthy, N. V., Mahncke, H., Wexler, B. E., Maruff, P., Inamdar, A., Zucchetto, M., Alexander, R. (2012). Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 87–91. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2012.01.042>
- Neeleman J. (2002). The relativity of relative risks: Disadvantage or opportunity? (Editorial). *British Journal of Psychiatry* 182, 101-102
- Nicholas, J., Boydell, K., & Christensen, H. (2016). mHealth in psychiatry: time for methodological change. *Evidence Based Mental Health*, 19(2), 33–34. <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102278>
- Niemi LT., Suvisaari JM., Haukka JK., Wrede G., Lonnqvist JK. (2004). Cumulative incidence of mental disorders among offspring of mothers with psychotic disorder. *British Journal of Psychiatry* 185, 11-17.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19(3), 365–384.
- Phillips LJ., Curry C., Yung AR., Yuen HP., Adlard S., McGorry PD. (2002). Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an "ultra" high-risk group. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36, 800-806.
- Paolo Migone. (2012). Storia della schizofrenia.
- Reeder C., Pile V., Crawford P., Cella M., Rose D., Wykes T., ... Callard, F. (2016). The Feasibility and Acceptability to Service Users of CIRCuiTS, a Computerized Cognitive Remediation Therapy Programme for Schizophrenia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 44(3), 288–305.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., ... Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 160–169.
- Rund, B. R., & Borg, N. E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(2), 85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10829.x>
- Sarteschi, P. Maggini C. Manuale di Psichiatria. Parma: La Goliardica; 1982, pp. 141, 144.

- Simons, C. J. P., Bartels-Velthuis, A. A., Pijnenborg, G. H. M., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, G. R. and O. of P. (GROUP). (2016). Cognitive Performance and Long-Term Social Functioning in Psychotic Disorder: A Three-Year Follow-Up Study. *PloS One*, *11*(4), e0151299.
- Sullivan PF., Kendler KS., Neale MC. (2003). Schizophrenia as a complex trait. *Archives General Psychiatry* *60*, 1187-1192.
- Sartorius N., Jablensky A., Korten A., Ernberg G., Anker M., Cooper J. E., Day R. (1986). Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychological Medicine* *16*, 909-928
- Schubert EW., McNeil TF. (2003). Prospective study of adult mental disturbance in offspring of women with psychosis. *Archives General Psychiatry* *60*, 473-480.
- Schurhoff F., Szoke A., Meary A., Bellivier F., Rouillon F., Pauls D., Leboyer M. (2003). Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *American Journal of Psychiatry* *160*, 1313-1319.
- Sevy S., Robinson DG., Solloway S., Alvir JM., Woerner MG., Bilder R., Goldman R., Lieberman J., Kane J. (2001). Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* *104*, 367-374.
- Sundquist K., Golin F., Sundquist J. (2004). Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *British Journal of Psychiatry* *184*, 293-298.
- SPEK, V., CUIJPERS, P., NYKLÍCEK, I., RIPER, H., KEYZER, J., & POP, V. (2007). Internet-based cognitive behaviour therapy for symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *37*(03), 319. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008944>
- Sterck, F. J., Clark, D. B., Clark, D. A., & Bongers, F. (1999). Light fluctuations, crown traits, and response delays for tree saplings in a Costa Rican lowland rain forest. *Journal of Tropical Ecology*, *15*(1), 83-95. <https://doi.org/10.1017/S0266467499000681>
- Tienari P.v, Sorri A., Lahti I., Naarala M., Wahlberg K.-E., Moring J., Pohjola J., Wynne L.C. (1987). Genetic and psychosocial factors in schizophrenia: The Finnish Adoptive Family Study. *Schizophrenia Bulletin* *13*, 477-484.
- Tienari P., Wynne L.C., Moring J., Lahti I., Naarala M., Sorri A., Wahlberg K.E., Saarento O., Seitamaa M., Kaleva M., Laksy K. (1994). The Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia: Implications for family research. *British Journal of Psychiatry* *23* (Suppl.):20-26.
- Tienari P., Wynne L.C, Sorri .A, Lahti I., Laksy K., Moring J., Naarala M., Nieminen P., Wahlberg KE. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum

- disorder. *British Journal of Psychiatry* 184, 216-222.
- Tkachev D., Mimmack ML., Wayland M., Freeman T., Jones PB., Starkey M., Webster MJ., Yolken RH., Bahn S. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362, 798-805.
- Tsuang M (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biological Psychiatry* 47, 210-220.
- Tsuang MT., Stone WS., Faraone SV. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 178 (suppl 40), s18-s24.
- van Beilen, M., Kiers, H., Bouma, A., van Zomeren, E., Withaar, F., et al. (2003) Cognitive Deficits and Social Functioning in Schizophrenia: A Clinical Perspective. *The Clinical Neuropsychologist* vol: 17 (4) pp: 507-514
- van Os J., Hanssen M., Bijl RV., Vollebergh W. (2001). Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms. *Archives General Psychiatry* 58, 663-668.
- van Os J (2004). Does the urban environment cause psychosis? *British Journal of Psychiatry* 184, 287-288.
- Ventura J., Subotnik K., Gretchen-Doorly D., Casaus L., Boucher M., et al. (2017) Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophrenia Research* Nov 9. pii: S0920-9964(17)30614-X. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.005.
- Vita, A; Barlati, S. (2018). Il training cognitivo nei pazienti affetti da schizofrenia.
- Wahlberg KE., Wynne LC., Oja H., Keskitalo P., Pykalainen L., Lahti I., Naarala M., Sorri A., Seitmaa M., Lasky K., Tienari P. (1997). Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154, 355-362.
- Warner R., de Girolamo G., Belevi G. et al. (1998). The quality of life of people with schizophrenia in Boulder, Colorado, and Bologna, Italy. *Schizophrenia Bulletin* 24, 559-568.
- Warner R. (1999). Schizophrenia and the environment: speculative interventions. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 8,1, 19-34.
- Weinberger DR (2002). Schizophrenia, the frontal cortex, and a mechanism of genetic susceptibility. *European Psychiatry* 17 (suppl 4), 355-362.
- Wolyniec PS., Pulver AE., McGrath JA., Tam D. (1992). schizophrenia: gender and familial risk. *Journal of Psychiatric Research* 26, 17-27.
- World Health Organization (2002). The World health report 2002 : *Reducing risks, promoting healthy life*. OMS: Geneva.
- Wykes, T., Joyce, E., Velikonja, T., Watson, A., Aarons, G., Birchwood, M., ... Upthegrove, R. (2018). The CIRCuiTS study (Implementation of cognitive remediation in early

intervention services): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 19(1), 183.

Wykes, T., & Reeder, C. (2005). *Cognitive remediation therapy for schizophrenia: theory and practice*. Routledge. Retrieved from https://books.google.it/books/about/Cognitive_Remediation_Therapy_for_Schizo.html?id=0vozWQP9Gn4C&redir_esc=y