



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

LAUREA MAGISTRALE in Psicobiologia e Neuroscienze Cognitive

**IL PROFILO NEUROPSICOLOGICO DEI PAZIENTI
SCHIZOFRENICI**

Relatore:
Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Laureanda: FRANCESCA BAZOLI

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

*Ai miei genitori e a mia
sorella, che hanno creduto
in me e mi hanno sempre
sostenuta.*

*Agli amici di una vita, e a
tutti quelli incontrati
durante il percorso.*

Contents

1. CENNI STORICI	5
1.1 ÉMIL KRAEPELIN: “DEMENTIA PRAECOX”	5
1.2 EUGEN BLEULER: “SCHIZOFRENIA”	6
1.3 POST KREPELIN E BLEULER	7
2 EPIDEMIOLOGIA	8
2.1 PREVALENZA E INCIDENZA	8
2.2 MORTALITÀ	9
3. EZIOLOGIA	10
3.1 FATTORI DI RISCHIO GENETICI	10
3.2 FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI	11
3.2.1 <i>Infezioni</i>	12
3.2.2 <i>Uso di Cannabis</i>	13
3.2.3 <i>Stress psicosociale e avversità durante l’infanzia</i>	14
4 ANOMALIE COMPORTAMENTALI	15
4.1 SEGNI.....	16
4.2 SINTOMI	17
4.3 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SCHIZOFRENIA SULLA BASE DEL DSM-5	19
4.4 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SCHIZOFRENIA SULLA BASE DELL’ICD-11	22
4.5 FASI NELLA SCHIZOFRENIA	24
5.NEUROCHIMICA DELLA SCHIZOFRENIA	27
5.1 IPOTESI DOPAMINERGICA	27
5.2 IPOTESI GLUTAMMANERGICA	30
5.3 IPOTESI SEROTONINERGICA.....	30
6.DISTURBI NEUROPSICOLOGICI E DEFICIT COGNITIVI NELLA SCHIZOFRENIA	32
6.1 DEFICIT NELLA MEMORIA DI LAVORO	34
6.2 DEFICIT NELLA COGNIZIONE SOCIALE	38
6.2.1 TEORIA DELLA MENTE	38
6.2.2 <i>Elaborazione delle emozioni</i>	40
6.2.3 <i>Bias cognitivi</i>	43
6.3 DEFICIT LINGUISTICI E VERBALI NEL DISTURBO SCHIZOFRENICO	43
7. ASSESSTMENT NEUROPSICOLOGICO NELLA SCHIZOFRENIA	46
7.1 TEST DI INTELLIGENZA: WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE (WAIS)	46
7.2 MATRICES CONSENSUS COGNITIVE BATTERY (MCCB).....	47
7.3 LA BRIEF ASSESSMENT OF COGNITION IN SCHIZOPHRENIA (BACS).....	49
7.4 SCHIZOPHRENIA COGNITION RATING SCALE (SCORS)	50
7.5 REPEATABLE BATTERY FOR THE ASSESSMENT OF NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS (RBANS)	50
7.6 BREAKFAST TEST	52
8. TRATTAMENTO E EFFETTO DEI FARMACI SULLE FUNZIONI COGNITIVE	54
8.1. ANTIPISICOTICI TIPICI O DI PRIMA GENERAZIONE.....	54
8.2 ANTIPISICOTICI ATIPICI	57
8.3 EFFETTI DEI FARMACI ANTIPISICOTICI A LIVELLO COGNITIVO	61
9. RIABILITAZIONE COGNITIVA DELLA SCHIZOFRENIA	64
10. CONCLUSIONI	66
BIBLIOGRAFIA	67
SITOGRAFIA	92

1. CENNI STORICI

La schizofrenia è definita come un comune disturbo neurologico multigenico, debilitante caratterizzato da sintomi psicotici cronici e da compromissione psicosociale (Zamanpoor, Mansour, 2019) e di cui l'eziologia al giorno d'oggi è ancora dibattuta. Dal punto di vista clinico è caratterizzata da segni di psicosi che comunemente si manifestano durante la tarda adolescenza o la prima età adulta sotto forma di allucinazioni uditive e deliri paranoici. (Insel, T.R, 2010).

Fin dall'avvento della letteratura sono state descritte malattie simili alla schizofrenia e la sua esistenza è stata dimostrata in svariate culture, in particolar modo nei "Veda", dei libri sacri appartenenti agli antichi Indù (Adityanjee et al., 1999). Nei secoli, gli esseri umani hanno tentato di dare una spiegazione al comportamento psicotico proponendo numerose teorie basate sul coinvolgimento di forze sovranaturali o sulla possessione da parte del diavolo (Chr Kyziridis, Ger. J. Psychiatry), Tuttavia, nonostante fosse radicata in svariate culture, la nozione di schizofrenia è relativamente moderna.

1.1 Émil Kraepelin: "dementia praecox"

L'attuale concetto di schizofrenia è stato formalizzato per la prima volta da Émil Kraepelin (1856-1927), psichiatra e psicologo tedesco, che coniò il termine "*dementia praecox*" enfatizzando gli aspetti più caratteristici di questo disturbo, ovvero l'esordio precoce e il decorso degenerativo che sfocia in un quadro clinico di demenza. A questa definizione della patologia integrò le descrizioni contemporanee di catatonia di Khalbaum (1863) e di ebefrenia di Hecker creando un'unica entità nosologica ad esordio precoce, prognosi sfavorevole, caratterizzata da 36 sintomi classificati come "psichici" e 19 come "corporei" (H.Lavretsky, 2008).

La *dementia praecox* era distinta da altre due tipologie di psicosi. Da un lato, vi erano le psicosi organiche, come la malattia di Alzheimer, in cui erano già state evidenziate neuropatologie caratteristiche come visibili alterazioni neuronali. Dall'altro, le psicosi maniaco-depressive, in cui era stata evidenziata un'alternanza di periodi di malattia a periodi di normalità assente nell'altra tipologia di pazienti, i quali manifestavano un declino con assenza di recupero (C.D.Frith, 2022).

Non essendo ancora stata identificata una neuropatologia specifica per la *dementia praecox*, questa venne etichettata come "psicosi funzionale", distinta da quella organica a causa della

compromissione dello stato mentale del paziente (C.D.Frith, 2022). Difatti, nei pazienti che soffrono di psicosi funzionali la coscienza tende a rimanere lucida, mentre in coloro che riportano delle forme organiche vi è un ottundimento delle facoltà sensoriali e intellettive.

Gli studi di Kraepelin hanno ampliato le conoscenze sulla schizofrenia. Egli fu il primo a ipotizzare e descrivere la presenza di fattori ereditari alla base di tale disturbo, e a sollevare la possibilità che complicazioni durante il parto, come un travaglio difficile, precedenti aborti spontanei, e nascite premature fossero fattori significativi nell'eziologia della psicosi.

Giunto al termine della sua carriera, Kraepelin espresse dei dubbi sulla classificazione nosologica categoriale da lui elaborata, favorendo invece una classificazione dimensionale in cui la schizofrenia e i disturbi affettivi '*[...] non rappresentano l'espressione di particolari processi patologici, ma indicano le aree della nostra personalità in cui si svolgono questi processi*' (Kraepelin 1920).

1.2 Eugen Bleuler: "schizofrenia"

Eugen Bleuler, psichiatra svizzero, criticò la definizione di Kraepelin, sostenendo che mancasse la prova di un processo di demenza globale e che la malattia non colpiva esclusivamente i giovani. Sulla base di questi giudizi sfavorevoli alla teoria precedente conìò il termine "schizofrenia", dal greco (*schízō*, "dividere" e *phrén*, "mente"). L'etimologia della parola significa "scissione della mente" con lo scopo di denotare la sintomatologia dissociativa della patologia come una vera e propria separazione tra le facoltà mentali, caratteristica fondamentale del disturbo, che porta come conseguenza a un'alterazione del pensiero. Difatti, per Bleuler il deficit primario della malattia era rappresentato da una scissione della psiche. Egli sviluppò una gerarchia che distingueva tra sintomi fondamentali e accessori. I primi erano condivisi da tutti i sottotipi di schizofrenia ed erano definiti come le "quattro A": ambivalenza emotiva, associazioni anomale, affettività appiattita e autismo (inteso come una forte attenzione per un mondo interiore con distacco dalla realtà esterna). I secondi, erano invece concettualizzati come accessori ai disturbi cognitivi di base e tra questi rientravano sintomi psicotici come deliri e allucinazioni.

Questa distinzione anticipa l'attuale classificazione della sintomatologia della schizofrenia in sintomi positivi (definiti accessori da Bleuler) e sintomi negativi (primari).

Inoltre, uno dei principali contributi di Bleuler fu quello di riconoscere la schizofrenia come una patologia eterogenea caratterizzata da un gruppo di disturbi con alcuni tratti clinici in comune, e non come un disturbo unitario (Jablensky et al., 2010; Adityanjee et al., 1999).

1.3 Post Krepelin e Bleuler

All'inizio del XX secolo intorno alla schizofrenia aleggiava una forte confusione concettuale dovuta prevalentemente all'eterogeneità clinica della patologia e all'assenza di scoperte relative ad anomalie patologiche definitive e specifiche su di essa. In questo periodo in cui vennero sviluppate molte teorie psicoanalitiche, l'interesse dei ricercatori venne catturato dal possibile legame presente tra le relazioni familiari e l'insorgenza della schizofrenia. Nel 1948 F.Fromm Reichmann propose la teoria della madre "schizofrenogena", ovvero una donna fredda, dominante e con forte tendenza al controllo, che stabiliva una relazione ambivalente e iperprotettiva con il figlio (C.Loriedo, Enciclopedia Treccani); questo stile comunicativo disfunzionale da parte del caregiver associato ad una vulnerabilità biologica del bambino, possono predisporre quest'ultimo a sviluppare la schizofrenia (A.Cincirone,2017).

Nella seconda parte del XX secolo grazie a una serie di scoperte da una parte relative all'induzione di stati psicotici da parte di farmaci a rilascio di dopamina come le anfetamine, e dall'altra di farmaci con effetto antipsicotico come la clorpromazina, e alla teoria dopaminergica di SH Snyder la schizofrenia incominciò a essere considerata come una patologia causata da uno squilibrio neurochimico.

Di conseguenza, ci fu un incremento dello sviluppo dei farmaci antipsicotici in grado di indurre la remissione dei principali sintomi positivi, consentendo in questo modo il trattamento ambulatoriale della patologia.

2 EPIDEMIOLOGIA

La comprensione dell'epidemiologia di una patologia è necessaria sia per descrivere l'insorgenza e l'eziologia del disturbo, sia per fornire indicazioni per la cura, la pianificazione dei servizi sanitari e una base per lo sviluppo, la definizione della priorità e la valutazione degli interventi. L'epidemiologia è composta da una serie di misurazioni fondamentali per caratterizzare e determinare lo stato di salute di una popolazione. (O.B.Esan ,A.Ojabemi,O.Gureje,2012).

2.1 Prevalenza e incidenza

La prevalenza può essere definita come il prodotto dell'incidenza e della durata della malattia. La durata della malattia è determinata da vari fattori, come ad esempio la variazione delle aspettative di vita delle popolazioni studiate, un aumento della mortalità dopo l'insorgenza della malattia, e le differenti proporzioni di casi privi di sintomi dovuti alle differenze di trattamento (Häfner, Heinz; an der Heiden, Wolfram,1997).

Svariate rassegne riportano l'esistenza di una variabilità nella prevalenza della schizofrenia (Saha et al.,2005).

Generalmente i dati che si riferiscono alla prevalenza della schizofrenia nell'arco della vita sono quotati all'1% (B.J Sandok Kaplan & Sandock's,2015); d'altra parte per quanto riguarda l'incidenza, definibile come il numero di nuovi casi della malattia che si verificano in una popolazione in un determinato periodo di osservazione , i tassi di incidenza della malattia variano da 7,7 per 100.000 con una mediana di 15,2 per 100.000 (J.McGrath,S.Saha,J.Welham,O.El Saadi,C.MacCauley,D.Chant,2004).

In svariati studi sulla schizofrenia è emerso che la prevalenza è positivamente sbilanciata verso il sesso maschile, con un rapporto mediano maschi-femmine di 1,4 (McGrath, J.; Saha, S.; Chant, D.; Welham, J,2008).

Secondo uno studio di Beuchamp e Gangon del 2004 relativo all'influenza diagnostica sul rapporto di genere nella schizofrenia, negli uomini e nelle donne tendono ad esserci tassi di incidenza simili quando sono presenti sintomi affettivi e di breve durata, che tendenzialmente portano a una prognosi migliore. Possiamo dunque concludere che le donne tendono ad avere un miglior outcome, in quanto la patologia sembra presentarsi in modo più severo negli uomini. Inoltre, vi è una differenza di genere anche nell'età di insorgenza della schizofrenia; difatti, il picco di insorgenza per i soggetti di sesso maschile è tra i 10 e i 25 anni, mentre le donne

tendono ad ammalarsi più avanti nel tempo circa dai 25 ai 35 anni. Tuttavia, da uno studio è emerso che le donne hanno un ulteriore picco di insorgenza verso i 61.5 anni di età (Castle, D., Sham, P. & Murray,1998). Altri fattori significanti associati all'esordio di malattia possono essere: una scarsa carriera lavorativa in epoca premorbosa, essere single, uno scarso adattamento sociale prima dell'esordio della malattia, una storia familiare di schizofrenia, problemi di sviluppo o durante il parto (Castle, D., Sham, P. & Murray,1998).

2.2 Mortalità

La schizofrenia è una patologia associata ad un tasso di mortalità elevato, il quale è all'incirca due o tre volte superiore a quello osservato in popolazione generale. Difatti, questa patologia viene definita come ad "alta suicidalità" in particolar modo nei pazienti di sesso maschile nell'anno successivo alla diagnosi (P.Auquier,C.Lancon,F.Rouillon,M.Lader,2007). Inoltre gli uomini hanno una maggiore probabilità di andare incontro ad una morte violenta a causa della loro vulnerabilità. Dopo il primo anno, il rischio di attentare alla propria vita diminuisce leggermente, per circa tre anni, e poi continua ad aumentare, il che non è sorprendente se consideriamo la natura cronica della malattia e le opzioni terapeutiche non del tutto efficaci (Baxter D, Appleby L,1999).

E' fondamentale un'attenta selezione dei farmaci antipsicotici da somministrare, in quanto alcuni di essi, in particolar modo i tioxatani sono associati a effetti collaterali come l'aumento del rischio di morte, un aumento di peso e problemi cardiaci (Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al2002). Nonostante, ci siano evidenze relative all'esistenza di antipsicotici atipici che prevengono i tentativi dei pazienti di togliersi la vita (Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al.,2003), è importante tenere conto che il tasso di mortalità per suicidio nei pazienti con schizofrenia è 8,5 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (Harris EC, Barraclough B.,1997).

3. EZIOLOGIA

Nell'eziologia della schizofrenia sono implicate complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali.

Geneticamente, la schizofrenia è altamente ereditabile, con un'ereditabilità stimata ~80% e una concordanza tra gemelli monozigoti a ~45% (Stilo S.A., Murray R.M,2019). L'architettura genetica sottostante alla patologia è poligenetica, ovvero coinvolge sia varianti rare e dannose (ereditarie e de novo) sia varianti comuni aventi effetti moderati (Stilo S.A., Murray R.M,2019). Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione a diversi fattori ambientali in determinate fasi dello sviluppo come: periodo prenatale, perinatale, adolescenza ed età adulta, aumenta il rischio di sviluppare la patologia (Stilo S.A., Murray R.M,2019). I fattori ambientali possono avere degli effetti cumulativi tra di loro, o essere correlati.

3.1 Fattori di rischio genetici

La patogenesi della schizofrenia non è ancora chiara; difatti non sono ancora stati identificati un singolo gene o una variante in grado di spiegare l'insorgenza della malattia. Tuttavia, alcune varianti del numero di copie (CNV) e varianti a singolo nucleotide (SNV) sono implicate nella patogenesi della malattia (Stilo S.A., Murray R.M,2019). Alcune delle prime scoperte sono relative alle delezioni del gene 22q11.2 (Takata A., Xu B., Ionita-Laza I., Roos J.L., Gogos J.A., Karayiorgou M.,2014), mentre alcune della varianti identificate più recentemente fanno riferimento alle mutazioni di un altro gene noto come SETD1A (Walsh T.et al.,2008). Nei loro studi Walsh et al. hanno dimostrato che i soggetti affetti da schizofrenia presentano un maggior numero di varianti strutturali rare a livello genetico, come delezioni e/o duplicazioni di uno o più geni rispetto ai soggetti di controllo (Singh T., Neale B.M., Daly M.J.,2020).

Un recente studio sull'associazione genome-wide (GWAS) nella schizofrenia ha identificato la presenza di 270 loci significativamente associati alla malattia (Samson J.N., Wong A.H.C.,2014). Questi loci includono alcuni geni coinvolti nella segnalazione della dopamina, del glutammato e nella funzione dei canali ionici e nella risposta immunitaria (Samson J.N., Wong A.H.C.,2014). Queste associazioni sono rilevanti poiché possono essere utilizzate per stimare il rischio di sviluppare la patologia sfruttando il calcolo di rischio poligenico, il quale somma il numero di alleli di rischio ponderati per la dimensione dell'effetto.

La schizofrenia è uno dei disturbi psichiatrici maggiormente ereditabili, ma la maggior parte degli studi tende a tenere in considerazione solo la variazione genetica isolata ignorando l'effetto dell'ambiente; tuttavia, non valutare il rischio ambientale potrebbe non permettere di identificare le vie fisiopatologiche coinvolte nello sviluppo della malattia.

3.2 Fattori di rischio ambientali

I fattori di rischio ambientali per la schizofrenia sono molteplici; si può parlare di fattori biologici, psicobiologici e socio ambientali. Tra questi si trovano alcuni agenti infettivi come il *Toxoplasma gondii*, il citomegalovirus (Prasad K.M.,et.al, 2012), e altri marcatori di infiammazioni come le citochine e la proteina C-reattiva (Dickerson F.,et al.,2020). Inoltre, altri fattori che possono accrescere la probabilità di insorgenza della schizofrenia possono essere: complicanze durante la gravidanza e il parto, asfissia, taglio cesareo e malnutrizione materna. La schizofrenia risulta essere legata anche ad altri fattori quali lo stress psicosociale, le alle avversità infantili e la stagione di nascita. L'impatto ambientale è particolarmente rilevante nello sviluppo della malattia in particolar modo nelle fasi prenatale e perinatale, nonostante sia stato dimostrato che il consumo di cannabis in età adolescenziale rientra tra i fattori di rischio rilevanti per la patologia.

E' interessante considerare la stagione di nascita dei pazienti che soffrono di schizofrenia; difatti alcuni studi tra cui quello di Cuntong Wang e Yudong Zhang mostrano che questi soggetti hanno una maggiore probabilità di essere nati o in inverno o all'inizio della primavera (Wang, C. & Zhang, Y,2017). Questa prevalenza può essere spiegata da una maggior diffusione dell'influenza durante la stagione invernale e l'esposizione della madre ad essa, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza può causare dei cambiamenti prenatali a livello neuroanatomico in grado di portare allo sviluppo della schizofrenia

(Brown, A. S. & Derkits, E. J.,2010).

Altri studi come quello di J.Jautova et al. sull'epidemiologia e i fattori di rischio della schizofrenia sostengono che un'altra possibile spiegazione sia una carenza di vitamina D nella donna incinta; di conseguenza potrebbe esserci una netta diminuzione nella produzione del fattore di crescita fetale, inficiando in questo modo lo sviluppo cerebrale del bambino (Janoutová.et al,2016).

Tuttavia, molti fattori ambientali sono difficili da misurare. Difatti, alcuni sono legati ad esperienze soggettive, come lo stress e le avversità avvenute durante il periodo infantile, altri invece, come le infezioni hanno un effetto solo durante alcune fasi dello sviluppo. Dobbiamo inoltre considerare la possibilità di alcuni fattori il cui esito è dose dipendente come nel caso della cannabis (Guloksuz S.,et. Al, 2018). Molti di questi elementi ambientali sono interdipendenti tra loro e questo rende complessa la misurazione del loro singolo impatto sui sintomi psicotici (Guloksuz S.,et. Al, 2018).

I meccanismi attraverso i quali i fattori ambientali giocano un ruolo nei disturbi psichiatrici possono variare: alcuni operano all'interno di percorsi biologici attraverso interazioni geni ambiente, mentre altri portano a cambiamenti nell'epigenoma influenzando l'espressione genica e di conseguenza anche il comportamento (Guloksuz S., van Os J., Rutten B.P.F,2018).

3.2.1 Infezioni

Una delle infezioni prenatali più comuni implicate nello sviluppo della schizofrenia è la *Toxoplasma gondii*, la quale aumenta dell'80% il rischio di contrarre la patologia (Robinson N., Bergen S.E.,2021). Si tratta di un parassita protozoo neuroinvasivo che causa la toxoplasmosi. A seguito dell'infezione, il parassita, può permanere per lungo tempo nell'organismo di mammiferi immunocompetenti (Robinson N., Bergen S.E.,2021).

Diversi studi hanno valutato la possibilità di una potenziale interazione GxE tra la Toxo e varianti associate della schizofrenia. Wang et al. hanno condotto una meta-analisi che dimostra che i geni coinvolti nello sviluppo della schizofrenia possono essere coinvolti anche nella suscettibilità o nella risposta immunitaria alla Toxo (Wahbeh M.H, Avramopoulos D.,2021). Inoltre, è stato dimostrato che la risposta immunitaria e la neuroinfiammazione dovute alla Toxo e ad altri agenti infettivi rientrano tra i possibili meccanismi per l'interazione tra geni e ambiente, come nel caso della proteina C-reattiva (CRP), che si è vista essere un marcatore periferico dell'infiammazione estremamente elevata nei pazienti schizofrenici (Avramopoulos D et. Al,2015).

Ansari et.a hanno condotto un ulteriore studio in cui sono stati analizzati 78 casi e 91 controlli per studiare un polimorfismo del gene Glutazione S-Transferasi Theta 1 (GSTT1), localizzato su 22q11.2 precedentemente associato alla schizofrenia, e la sua relazione con l'infezione da Toxo e la malattia (Ansari-Lari M.,et.al,2021).

Ciò che è stato concluso è che il rischio di schizofrenia aumenta nei pazienti infettati dalla Toxo e che presentano una delezione in GSTT1.

Altri studi hanno dimostrato la presenza di un'associazione significativa tra l'esposizione Herpes Simplex(HSV-1) e uno degli SNP legati della schizofrenia (rs3130297) (Bamne M.,et.al. 2012).

3.2.2 Uso di Cannabis

Le evidenze degli ultimi decenni hanno suggerito che il consumo di cannabis nel periodo della prima adolescenza è coinvolto nello sviluppo di psicosi (Vaucher J.,et.al 2018).

Uno studio condotto da Mc.Guire et.al ha valutato la storia familiare di schizofrenia in 23 consumatori di cannabis e 46 controlli, dove $\frac{2}{3}$ degli individui in ciascun gruppo aveva una diagnosi di psicosi. Dal progetto di ricerca è emerso che gli individui che avevano sviluppato psicosi dopo il consumo di cannabis avevano maggiori probabilità di avere una storia familiare di schizofrenia, dimostrando che l'insorgenza di sintomi psicotici dopo il consumo di cannabis può essere dovuta a una potenziale predisposizione genetica (Henquet C.,et.al,2008). Tra i geni più studiati per dimostrare l'impatto della cannabis sull'insorgenza della schizofrenia vi è il COMT, il quale codifica per l'enzima catecol-O-metiltransferasi, un enzima che svolge un ruolo importante nella degradazione della dopamina ed è localizzato sul cromosoma 22q11.1.

Uno studio longitudinale si è posto come obiettivo quello di esaminare uno specifico polimorfismo (Val158Met) nel gene COMT come potenziale moderatore genico dell'associazione tra l'utilizzo di cannabis e lo sviluppo di psicosi (Henquet C.,et al.2006). Ciò che è emerso è la presenza di un legame tra l'allele Val158Met della COMT, l'uso di cannabis in età adolescenziale e l'aumento del rischio di insorgenza di psicosi (Henquet C.,et al.2006). In particolar modo è stato visto in un progetto di ricerca in cui sono stati presi in considerazione soggetti adulti consumatori di cannabis con psicosi e soggetti di controllo, che gli individui omozigoti per l'allele Val158Met risultavano essere più sensibili agli effetti del principale componente psicotropo della cannabis, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), che agisce sulla cognizione e sulla psicosi (Bioque M.,et al.2019).

3.2.3 Stress psicosociale e avversità durante l'infanzia

Lo stress psicosociale può essere definito come un complesso di stimoli interni ed esterni che rappresentano una minaccia sociale e che possono contribuire all'insorgenza o all'aggravamento di una malattia, di un disturbo mentale, di un comportamento disadattivo e alla percezione di disagio e tensione emotiva. Le avversità infantili sono identificate come l'aver subito abusi, negligenza genitoriale e disfunzioni familiari (Thomson P., Jaque S.V.,2018).

Nella schizofrenia, lo stress acuto e la disregolazione della risposta allo stress hanno un ruolo importante nello sviluppo della patologia e nell'innescare i sintomi psicotici. Inoltre, una ridotta tolleranza allo stress è associata a sintomi prodromici (Day R, Nielsen Ja, et,al,1987).

In uno studio condotto da Winkel et.al è stato dimostrato che l'allele Val158Met della COMT, presente nei pazienti con un disturbo psicotico, è implicato nello stress e nella psicosi. Difatti, si è visto che i pazienti portatori di quel determinato allele avevano un maggior numero di risposte psicotiche rispetto ai controlli quando venivano sottoposti ad esperienze di stress quotidiano.

Lo stesso studio è stato nuovamente eseguito da Collip et al. su un campione più ampio e ciò che è emerso è un effettiva interazione significativa tra il gene COMT, lo stress e la psicosi (Stefanis N.C., Henquet C.,et al.,2007). Per questo motivo il gene COMT ha riscosso un particolare interesse ed è stato studiato da Desbonnet et al. come possibile moderatore tra le avversità infantili e l'insorgenza di psicosi. Ciò che è emerso dallo studio è che i soggetti portatori degli alleli Val158Met e MTHFR T hanno un maggior rischio di essere affetti da schizofrenia (Desbonnet L., et al.,2012).

Ulteriori studi di ricerca condotti sul genoma, utilizzando i punteggi di rischio poligenico (PRS) si sono posti come obiettivo quello di analizzare le interazioni tra i geni, lo stress, le avversità infantili e gli effetti sulla psicosi. Tra questi ha una particolare rilevanza lo studio di Tessner et al. del 2009, il quale ha considerato un campione di adolescenti che soffrono di disturbo schizotipico di personalità, i cui sintomi sono simili ai segni prodromici della schizofrenia. Ciò che è emerso è che tra gli adolescenti, la frequenza di fattori di stress quotidiani in un periodo di 24 ore prevedeva un aumento dei sintomi prodromici positivi della schizofrenia un anno dopo.

Sebbene i fattori di stress quotidiano non fossero correlati con l'SPD nel predire i sintomi prodromici in relazione allo stress, gli autori hanno riferito che gli adolescenti con SPD avevano una percezione più forte dello stress in relazione agli stessi fattori di stress quotidiano rispetto ai loro coetanei non diagnosticati (Hatzimanolis A., et al.,2018).

Considerando anche altri studi condotti su gemelli e i loro fratelli è possibile concludere che vi sia una reale interazione tra il punteggio PRS e le avversità infantili che influenzano l'espressione della psicosi e la sensibilità allo stress; dunque, si può ipotizzare che la tipologia, la tempistica e la gravità dello stress abbiano un ruolo nello sviluppo della psicosi (Pries L.et al.2021).

4 ANOMALIE COMPORTAMENTALI

Quando parliamo di schizofrenia è importante fare una distinzione tra i sintomi negativi e i sintomi positivi. I primi sono prevalentemente delle anomalie comportamentali, motivo per cui è più appropriato definirli “segni”, sono sempre presenti e includono: appiattimento affettivo, povertà di azione e del linguaggio. I secondi, sono invece associati a deterioramento cognitivo e a dilatazione dei ventricoli (Frith C.D,1995),motivo per il quale possono riflettere un'anomalia della struttura cerebrale, implicano un deterioramento intellettuale nel paziente e indicano un impoverimento della personalità soprattutto per quanto riguarda i sentimenti e le relazioni sociali. I segni, inoltre, tendono a presentarsi maggiormente nella fase cronica della malattia e rispondono scarsamente ai farmaci neurolettici.

I sintomi positivi, che includono deliri, allucinazioni e disturbi del pensiero hanno la peculiarità di manifestarsi prevalentemente nelle fasi acute di malattia e tendono ad apparire come una conseguenza della malattia. Questa classe di sintomi si differenzia dalla precedente per l'assenza di deterioramento intellettuale, portano a un incremento dei recettori dopaminergici e rispondono bene ai farmaci neurolettici.

4.1 Segni

Il termine segno fa riferimento a qualsiasi manifestazione oggettiva di malattia che possa essere accertata.

Nella schizofrenia è possibile fare una distinzione tra segni positivi e segni negativi.

I segni negativi comportano una visibile mancanza o una difficoltà di azione in svariati domini come: povertà di azione, di pensiero, di linguaggio, di emozione e di interazione sociale. La povertà di azione viene illustrata facilmente nella povertà di linguaggio che consiste nel formulare risposte contenenti il numero minimo di parole necessarie; inoltre non sono presenti frasi in eccesso o commenti spontanei (Christopher D.Frith,2022).Per quanto riguarda l'appiattimento affettivo, il quale corrisponde a una compromissione della comunicazione non verbale, è facile notare che il viso e la voce di questi pazienti tendono a essere inespressivi, non sembrano coinvolti nelle conversazioni e non vi è una risposta emotiva. Tutto ciò comporta delle conseguenze, come la difficoltà nel leggere e interpretare le emozioni altrui, l'inferire i contenuti dei pensieri e dei sentimenti altrui che rendono estremamente complessa l'interazione sociale. Dunque, non è sorprendente che tra i segni negativi della patologia rientri il ritiro sociale, ovvero una condizione di distacco dal mondo e di alienazione in cui il paziente si ritira attivamente e rifiuta il contatto sociale. Inoltre, i pazienti schizofrenici sono soggetti a rallentamento, e ciò si può notare dall'andatura lenta, dalla rigidità anomala con cui il paziente svolge azioni come quella di sedersi, e dal fatto che impiega più tempo del normale per avviare un movimento.

I segni positivi, comprendono le stereotipie, ovvero la tendenza del paziente a eseguire dei movimenti ripetitivi come ad esempio muoversi su e giù sulla sedia. Altri segni classificati come positivi sono: l'incoerenza di linguaggio caratterizzata da una distorsione della grammatica, assenza di connessione logica tra le frasi, cambiamenti repentini dell'argomento, e l'incongruenza affettiva in cui l'emozione espressa dal paziente non è congrua alla situazione, come ad esempio ridere nel momento in cui si discute di qualcosa di tragico (Christopher D.Frith,2022).

4.2 Sintomi

Un sintomo può essere definito come la manifestazione di uno stato patologico, avvertito soggettivamente dal paziente (Oxford Languages).

I sintomi della schizofrenia vengono identificati in base alla fase della malattia che può essere: prodromica, esordio o lungo termine. Inoltre, i sintomi tendenzialmente vengono suddivisi in due gruppi antitetici: i sintomi positivi e i sintomi negativi.

Positivi	Negativi	Cognitivi
Allucinazioni	Appiattimento della risposta emotiva	Difficoltà a mantenere l'attenzione
Disturbi del pensiero	Povertà del linguaggio	Bassa prontezza
Deliri	Anedonia	Deficit di apprendimento
di persecuzione	Ritiro sociale	Scarsa capacità di
di grandezza	Mancanza di iniziativa	problem solving.
di controllo		

Tabella 1.1 sintomi della schizofrenia

Tabella 1 : sintomi della schizofrenia

(<https://infermieriattivi.it/salute/73-news-salute/3404-tesi-psichiatria-la-malattia-mentale.html?start=5>)

I sintomi positivi comprendono deliri ed allucinazioni. I primi consistono in un'erronea interpretazione della realtà (Enciclopedia Treccani) e possono essere influenzati dalla disorganizzazione del pensiero. I deliri possono essere definiti bizzarri se risultano evidentemente non plausibili, come nel caso di pazienti che hanno la convinzione che il loro pensiero dia controllato da qualche entità esterna

, o non bizzarri come ad esempio l'idea che le forze dell'ordine stiano perseguitando il paziente senza prove evidenti. In generale ci sono svariate tipologie di stato di alterazione mentale come:

- il delirio di persecuzione: il paziente è convinto di essere spiato, seguito o danneggiato da qualcuno, da un'organizzazione o un gruppo); (APA,2013).
- il delirio referenziale: convinzione che ogni gesto, commento o segnale faccia direttamente riferimento a lui stesso; (APA,2013).
- il delirio di influenzamento e di controllo; (APA,2013).

- il delirio somatico: presenza di una predominante preoccupazione ingiustificata per la propria salute; (APA,2013).
- il delirio erotomaniaco: il paziente è convinto che un individuo, in genere un personaggio famoso, sia innamorato di lui; (APA,2013).
- il delirio nichilistico: consiste nella convinzione che si stia per verificare una catastrofe; (APA,2013).
- il delirio religioso;
- il delirio di grandezza;

Le allucinazioni, possono essere definite come percezione senza oggetto, in cui il soggetto percepisce qualcosa di immaginario come reale. Queste non sono sotto il controllo volontario, sono esperienze vivide e si possono manifestare in qualsiasi modalità sensoriale. Tuttavia ,le più comuni sono quelle uditive, durante le quali il paziente ode delle voci tendenzialmente minaccioso che cercano di controllare le sue azioni. Le allucinazioni, per essere definite tali devono verificarsi in un contesto di piena allerta, questo perché le allucinazioni ipnagogiche e ipnopompiche che si manifestano durante l'addormentamento o al risveglio rientrano all'interno dell'esperienza normale.

Altri sintomi positivi sono:

- la disorganizzazione del pensiero, caratterizzato da associazioni di scarsa logicità e spesso incomprensibili, in cui il paziente può manifestare deragliamento del pensiero, o tangenzialità (APA,2013)
- il comportamento bizzarro e disorganizzato, soprattutto il comportamento motorio può risultare compromesso sotto vari aspetti causando un notevole impatto sulla vita dell'individuo. Può manifestarsi come aumentata agitazione imprevedibile e senza causa evidente o con catatonia. Possono inoltre verificarsi movimenti stereotipati, mutismo, smorfie e sguardo fisso (APA,2013).

I sintomi negativi, come visto precedentemente, sono quelli legati all'appiattimento dell'affettività, alla ridotta espressività emotiva del viso, del contatto oculare, prosodia, movimenti del corpo e della testa (APA,2013), all'apatia, alla perdita di iniziativa, all'avolizione, definita come una ridotta motivazione a svolgere l'attività di propria iniziativa, tale per cui il paziente può rimanere immobile, seduto per lunghi periodi di tempo, senza svolgere altre attività) (APA,2013), all'alogia (linguaggio impoverito), all'anedonia (ridotta capacità di provare piacere per stimoli positivi), alla difficoltà a mantenere l'attenzione e alla

compromissione del funzionamento sociale e lavorativo fino ad arrivare al ritiro sociale.

Uno studio di neuroimaging condotto nel 2019 da Roscoe O, Brady.,M.D et.al ha dimostrato una relazione tra il network cerebellare – prefrontale e i sintomi negativi della schizofrenia. Gli autori hanno proposto una strategia che ha permesso di scoprire empiricamente un circuito legato ai sintomi, mentre in una coorte separata, questo circuito viene messo in discussione per poter valutare le relazioni causali (Insel TR,2015). Grazie ai progressi nella stimolazione cerebrale non invasiva i ricercatori hanno avuto la possibilità di manipolare la connettività di una singola rete (Eldaief MC, Halko MA, Buckner RL, et al.: ,2015) in modo da influenzare in modo univoco la rete mirata (Halko MA, Farzan F, Eldaief MC, et al,2014) e contemporaneamente il comportamento (Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, et al.,2014). L'ipotesi prevedeva che se la patologia del circuito e i sintomi psichiatrici fossero stati causalmente collegati, allora la manipolazione del circuito avrebbe dovuto causare una modificazione nei sintomi.

Ciò che è emerso dai risultati è che una rottura della connettività tra il cervelletto e la corteccia prefrontale dorsolaterale destra è associata alla gravità dei sintomi e che la correzione di questa rottura migliora la gravità dei sintomi negativi, sostenendo una nuova ipotesi di rete per i sintomi negativi refrattari ai farmaci e suggerendo che la manipolazione della rete può stabilire relazioni causali tra i marcatori di rete e i fenomeni clinici (Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I, Öngür D, Seidman LJ, Schmahmann JD, Eack SM, Keshavan MS, Pascual-Leone A, Halko MA,2019).

4.3 Criteri diagnostici della schizofrenia sulla base del DSM-5

La schizofrenia è una patologia complessa da diagnosticare, in quanto la diagnosi si basa su una valutazione globale dell'anamnesi, dei sintomi e dei segni.

Nella seconda edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5) la schizofrenia è inserita all'interno del capitolo dei “disturbi dello spettro schizofrenico”, il quale comprende: la schizofrenia, il disturbo schizotipico di personalità, il disturbo psicotico breve, il disturbo psicotico indotto da sostanze o farmaci e disturbo psicotico indotto da altre condizioni mediche (APA,2013).

Per diagnosticare la schizofrenia è necessario che vengano rispettate le seguenti condizioni specifiche:

A. Due o più delle seguenti condizioni devono essere presenti per una porzione significativa di tempo nell'arco di un mese e almeno una di queste deve essere deliri, allucinazioni o linguaggio disorganizzato:

- Deliri
- Allucinazioni
- Linguaggio disorganizzato (esempio: frequenti deragliamenti o incoerenza)
- Comportamento gravemente disorganizzato o catatonico
- Sintomi negativi (esempio: diminuzione dell'espressione emotiva)

B. Per un periodo significativo dall'esordio del disturbo, il livello di funzionamento in una o più aree principali, come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé è marcatamente inferiore rispetto al livello raggiunto prima dell'esordio (oppure quando l'esordio è avvenuto durante l'infanzia o l'adolescenza, vi è un fallimento nel raggiungimento del livello atteso di funzionamento interpersonale, accademico, o lavorativo).

C. I segni del disturbo continuano a persistere per almeno sei mesi. Il periodo di sei mesi deve includere almeno un mese di sintomi (o meno, se trattati con successo) che soddisfino i criteri sopra elencati (cioè, sintomi della fase attiva) e può includere periodi in cui si manifestano sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici o residui, i segni del disturbo possono essere manifestati solo da sintomi negativi oppure da due o più sintomi sopra elencati presenti in forma attenuata.

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

E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per esempio una droga d'abuso o un farmaco).

F. Se vi è una storia di disturbo dello spettro autistico o di disturbo della comunicazione in età infantile, la diagnosi aggiuntiva di schizofrenia viene posta solo se sono presenti per un periodo di almeno un mese (o meno se curate con successo) evidente delusione e allucinazioni oltre agli altri sintomi richiesti.

Specificare se:

I seguenti specificatori di decorso devono essere utilizzati solo dopo una durata della patologia pari a un anno e se non sono in contraddizione con i criteri diagnostici del decorso.

- Primo episodio, attualmente in fase acuta: prima manifestazione del disturbo che soddisfa i criteri diagnostici di definizione dei sintomi e del tempo. Un episodio acuto è un periodo di tempo in cui i criteri di sintomatologia sono soddisfatti.
- Primo episodio, attualmente in remissione parziale: per remissione parziale si intende un periodo di tempo durante il quale vi è un miglioramento a seguito di un precedente episodio e in cui i criteri di definizione del disturbo sono solo parzialmente soddisfatti.
- Primo episodio, attualmente in remissione completa: la remissione completa è un periodo di tempo, dopo un episodio precedente, durante il quale non sono presenti sintomi specifici del disturbo.
- Episodi multipli, attualmente in episodio acuto: gli episodi multipli possono essere determinati dopo un minimo di due episodi (cioè dopo un primo episodio, una remissione e un minimo di una ricaduta).
- Episodi multipli, attualmente in piena remissione.
- Continuo: i sintomi che soddisfano i criteri diagnostici del disturbo sono presenti per la maggior parte del decorso della malattia, con periodi di sintomi sotto soglia molto brevi rispetto al decorso complessivo.
- Non specificato.

Specificare se:

- Con catatonìa

Specificare la gravità attuale:

La gravità è determinata attraverso una valutazione quantitativa dei sintomi primari della psicosi, tra cui deliri, allucinazioni, linguaggio disorganizzato, comportamento psicomotorio anormale e sintomi negativi. Ciascuno di questi sintomi può essere valutato per la sua gravità attuale (il più grave negli ultimi sette giorni) su una scala che va da 0 a 4 punti, in cui 0 corrisponde a “non presente” e 4 a “presente e grave”.

Tuttavia, è possibile che vi siano alcuni casi in cui i sintomi caratteristici sono presenti e causano un disagio significativo al paziente, ma non sono tali da soddisfare tutti i criteri per la diagnosi; in questo caso il medico può classificare la condizione del paziente come appartenente alla categoria “altri disturbi specifici dello spettro schizofrenico e dei disturbi psicotici” specificandone le motivazioni, oppure in assenza di informazioni sufficienti può registrare il disturbo sotto la voce “disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi non specificati”.

4.4 Criteri diagnostici della schizofrenia sulla base dell'ICD-11

La Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD), stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è uno strumento di codifica delle statistiche sanitarie che mira a descrivere un'entità difficile da quantificare e ancora più problematica da standardizzare: la condizione umana (The Lancet. ICD-11. Lancet. 2019). L'ICD è dunque un sistema informativo standard per le statistiche di mortalità e di morbilità di tutto il mondo e viene utilizzato sia in contesti clinici che di ricerca, e nella gestione dei servizi sanitari.

L'ICD 11 incorpora al suo interno tutte le principali modifiche che sono state apportate nel passaggio dal DSM-IV al DSM-5.

La schizofrenia viene posta all'interno dell'ICD 11 nel capitolo “spettro schizofrenico e altri disturbi psichiatrici primari” che comprende: schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo schizotipico, disturbo psicotico acuto e transitorio, disturbo delirante e altri disturbi schizofrenici specificati o altri disturbi psicotici primari (WHO,2022).

I disturbi psicotici non-primari sono inseriti nel contesto di altre patologie mentali, come i disturbi dell'umore o della personalità (Biedermann F, Fleischhacker WW,2016); mentre i

disturbi psicotici secondari dovuti all'abuso di sostanze o a malattie somatiche sono descritti nei rispettivi capitoli (Gaebel W, Zielasek J, Falkai P.,2015).

Nell'ICD 11 sono state apportate delle modifiche che lo differenziano dal DSM-5 e per poter parlare di schizofrenia devono essere rispettati i criteri sottoelencati.

Almeno due sintomi devono essere presenti da 1 mese e uno di essi deve rientrare nella categoria dei sintomi centrali. I sintomi principali sono: deliri persistenti di qualsiasi tipologia, allucinazioni persistenti di qualsiasi tipo, disturbi del pensiero e distorsione dell'esperienza di sé (Biedermann F, Fleischhacker WW,2016). Per quanto riguarda i sintomi negativi come: comportamento disorganizzato e disturbi psicomotori, questi vengono considerati come sintomi aggiuntivi.

Nell'ICD 11 così come nel DSM-5 sono stati eliminati i diversi sottotipi della patologia (Paranoide, Ebefrenica, Catatonica, Indifferenziata, Residua, Semplice, Altro, Non specificata), e la schizofrenia risulta essere specificata da sei classi di sintomi: positivi, negativi, depressivi, maniacali, psicomotori e cognitivi (Biedermann F, Fleischhacker WW,2016). La sintomatologia cognitiva è stata introdotta a causa della sua importanza in termini di esito clinico e funzionale

(Green MF, Kern RS, Heaton RK,2004; McGurk SR, Mueser KT, DeRosa TJ, Wolfe R,2009). Inoltre, in sostituzione dei sottotipi di schizofrenia è stata inserita la possibilità di specificare, come nel DSM-5, la gravità dei sintomi su una scala che va da 0 (assenza) a 4 (grave), nonché il loro decorso, la risposta al trattamento e la prognosi del disturbo.

Un'ultima modifica riguarda la modalità in cui può essere descritto il decorso della malattia; nell'ICD 10 le categorie in cui il paziente poteva essere inserito erano in “ decorso continuo, decorso episodico, decorso in remissione (completa o incompleta) e decorso incerto”, mentre nella versione aggiornata (ICD 11) le categorie sono ridefinite come “ primo episodio, episodi multipli, decorso continuo e non specificato” e per ognuna di queste è possibile definire la gravità dell'episodio come acuto, in remissione parziale o totale dei sintomi o non specificato (WHO,2022).

Tabella 2: Organizzazione dei capitoli relativi ai disturbi psicotici nell'ICD-10/11 e nel DSM-IV/5 (Biedermann F, Fleischhacker WW,2016).

ICD-10: Schizophrenia, Schizotypal and Delusional Disorders	ICD-11: Schizophrenia Spectrum and Other Primary Psychotic Disorders	DSM-IV: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders	DSM-5: Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders
Schizophrenia	Schizophrenia	Schizophrenia	Schizotypal personality disorder
Schizotypal	Schizoaffective disorder	Schizophreniform disorder	Delusional disorder
Persistent delusion	Acute transient psychotic disorder	Schizoaffective disorder	Brief psychotic disorder
Acute transient psychotic disorder	Schizotypal disorder	Delusional disorder	Schizophreniform disorder
Induced delusional disorder	Delusional disorder	Brief psychotic disorder	Schizophrenia
Schizoaffective disorder	Other primary psychotic disorder	Shared psychotic disorder	Schizoaffective disorder
Other nonorganic disorder	Unspecific primary psychotic disorder	Psychotic disorder due to another medical condition	Substance-induced psychotic disorder
Unspecific nonorganic psychosis		Substance-induced psychotic disorder	Psychotic disorder due to another medical condition
		Psychotic Disorder NOS	
	Attenuated psychosis syndrome More research needed		Section III: Attenuated psychosis syndrome More research needed

4.5 Fasi nella schizofrenia

L'American Psychiatric Association (APA,1999) riconosce l'esistenza di cinque fasi della schizofrenia: premorbosa, prodromica, acuta, di stabilizzazione, e stabile o residua.

Studi recenti hanno evidenziato che la schizofrenia può essere sia un disturbo del neurosviluppo sia un disturbo neurodegenerativo: rispetto ai soggetti sani, i pazienti schizofrenici mostrano più frequentemente disturbi premorbosi, in molti casi manifestano deficit nelle prestazioni neurocognitive e ritardi nelle tappe dello sviluppo psicomotorio; dunque, la presenza di ritardi nello sviluppo rientra tra i fattori di rischio per l'insorgenza di questa patologia (Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M. & Arango, C.,2017). Nonostante vi siano molti disturbi che precedono la schizofrenia, come ad esempio: il deficit di attenzione e iperattività, l'ansia, la depressione e il Disturbo dello Spettro Autistico questi non appaiono abbastanza specifici da permettere di identificare precocemente la patologia.

La fase prodromica è quella che precede l'insorgenza della psicosi, è estremamente variabile può durare da settimane fino ad anni ed è caratterizzata dall'insorgenza dei primi sintomi.

E' importante sottolineare che la fase prodromica segue un decorso tipico (Larson, M. K., Walker, E. F. & Compton, M. T.,2010):

- Iniziale manifestazione di sintomi negativi o aspecifici come ad esempio il calo delle prestazioni accademiche, disturbi del sonno, ritiro sociale e comportamenti anomali;

- Sintomi di base, sintomi psicotici attenuati (APS) o sintomi psicotici brevi, discontinui e moderatamente intensi;

- In prossimità dell'esordio gli APS tendono a diventare più gravi, ma rimangono sottosoglia per frequenza, intensità e durata. I pazienti solitamente sono consapevoli della presenza di questi disturbi e mantengono un buon livello di insight;

- Insorgenza della fase acuta

Durante i periodi acuti di malattia, il paziente ha subito un crollo psicotico e nella maggior parte dei casi è necessario il ricovero. Difatti, in questa fase i sintomi positivi si presentano molto intensamente, accompagnati da un comportamento disorganizzato e una forte sfiducia nei confronti degli altri, due fattori che possono portare il paziente alla paranoia. In seguito i sintomi del paziente tendono a stabilizzarsi.

Per quanto riguarda la fase residua o stabile può essere presa in considerazione come se fosse strutturata in due momenti differenti di malattia. In un primo momento, vi è ancora una manifestazione variabile dei sintomi, e spesso si manifestano periodi di depressione e sintomi negativi come: l'alogia, ovvero un rallentamento del pensiero, l'apatia e l'anedonia. Tuttavia, una meta-analisi condotta nel 2014 da M. Savill, C. Banks, H. Khanom and S. Priebe ha dimostrato basandosi sui dati disponibili di 6000 pazienti ambulatoriali, come i sintomi negativi della schizofrenia, in particolar modo l'abulia, l'alogia, l'apatia e l'isolamento sociale, possono migliorare nel tempo fornendo in questo modo sostegno al modello di recupero della schizofrenia.

L'ultima fase della schizofrenia è asintomatica e definita come stabile, in cui il paziente è senza sintomi e può dunque essere considerata come il “punto di arrivo” a cui si cerca di giungere tramite il trattamento.

In letteratura, il periodo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi psicotici e l'inizio di un adeguato trattamento farmacologico è chiamato DUP, ovvero durata della psicosi non trattata.

Il DUP è un concetto differente rispetto al DUI, che indica la durata della malattia non trattata, che ha valore di predittore di esito. Il DUI è altamente inaffidabile nelle psicosi (Murru, A. & Carpinello, B,2018).

La DUP è una delle variabili maggiormente studiate nei pazienti psicotici durante il primo episodio e solitamente viene misurata nel corso di un colloquio clinico.

Molti studi hanno dimostrato che una lunga durata della psicosi non trattata è associata a esiti più gravi, tra cui il peggioramento dei disturbi cognitivi, dei sintomi positivi e negativi e della cognizione sociale (Oliver, D. et al.,2018). La durata della DUP tende ad essere piuttosto lunga nell'ambito delle cure mediche standard, che vanno da 22 settimane a oltre 150 settimane, con una durata mediana di 2 anni. (Souaiby, L., Gaillard, R. & Krebs, M.-O.,2016). Molti studi hanno dimostrato che in questo periodo di tempo tra i pazienti vi è una grande eterogeneità dovuta a una serie di fattori estrinseci come ad esempio l'accesso all'assistenza sanitaria e intrinseci come la negazione della malattia da parte del paziente o dei familiari (Souaiby, L., Gaillard, R. & Krebs, M.-O.). Per cercare di far fronte alla problematica relativa alla durata del DUP sono state create delle scale ad hoc, come la Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS), per identificare nel minor tempo possibile i pazienti a rischio psicotico promuovendo in questo modo un trattamento precoce.

5.NEUROCHIMICA DELLA SCHIZOFRENIA

La comprensione della neurochimica della schizofrenia ha sfruttato studi tramite tecniche in vivo, come la PET e la tomografia computazionale a emissione di singolo fotone (SPECT), mentre precedentemente esistevano solo le misurazioni di densità recettoriale e di affinità tramite tecniche di autoradiografia sui tessuti post mortem di pazienti schizofrenici (Enciclopedia Treccani, Dizionario di Medicina 2010, C.Barbato).

Ci sono tre percorsi interconnessi teoricamente collegati alle allucinazioni e ai deliri:

- l'iperattività della dopamina a livello dei recettori D2 nella via meoslimbica, che si estende dalla VTA allo striato ventrale (Stahl,2018);
- l'ipoattività dei recettori NMDA a livello degli interneuroni GABAergici nella corteccia prefrontale (Stahl,2018);
- L'iperattività della serotonina a livello dei recettori 5-HT2A del glutammato nella corteccia cerebrale (Stahl,2018).

Queste tre reti neurali e i neurotrasmettitori sono collegati tra di loro e entrambe le azioni dei recettori 5-HT2A e NMDA possono causare iperattività a livello della via mesolimbica della dopamina.

5.1 Ipotesi dopaminergica

La dopamina (DA) ha una doppia funzione, essa infatti è sia un ormone sia un neurotrasmettitore e viene prodotta dai neuroni e dalle cellule midollari delle ghiandole surrenali. La DA regola un'ampia gamma di funzioni fisiologiche, tra cui le funzioni cognitive, il controllo motorio, la ricompensa e il rinforzo.

Esistono almeno cinque recettori della dopamina, tutti accoppiati alla proteina G, e si dividono in due classi recettoriali: la classe D₁, che comprende D₁ e D₅, e la classe D₂, comprendente D₂, D₃ e D₄

(Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR,2015).

Lo splicing alternativo di D₂ determina la generazione di due principali varianti del recettore della dopamina D₂ che differiscono per la presenza di altri 29 aminoacidi sul terzo anello intracellulare con distinte proprietà fisiologiche, di segnalazione e farmacologiche e sono classificati come D_{2S} (D₂ -corto) e D_{2L} (D₂ -lungo) (Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR,2015).

RECETTORI per la DOPAMINA

<i>famiglia genica</i>	<i>sottotipo</i>	<i>agonisti</i>	<i>antagonisti</i>
D1	D1	<i>Apomorfina</i> <i>Fenoldopam</i> Pergolide	SCH39930 Bromocriptina Lisuride
	D5	Come D1	Come D1
D2	D2 (long e Short)	<i>Apomorfina</i> <i>Fenoldopam</i> Pramipexolo	Aloperidolo Sulpiride Raclopride
	D3	Quinpirolo	Come D2
	D4	Come D2	clozapina

Figura 1: Dr. Monica Montagnani- CdL Medicina e Chirurgia

La teoria dopaminergica formulata da SH Snyder nel 1976 ipotizzava che i sintomi positivi presenti nella schizofrenia fossero causati da un'iperattivazione del sistema dopaminergico. L'ipotesi di Snyder è stata corroborata da una serie di evidenze, tra cui l'attenuazione dei sintomi psicotici grazie alla somministrazione di butiferroni e fenotiazine, due bloccanti dei recettori della dopamina (SH, S,1976). Inoltre, è stato dimostrato che la somministrazione di anfetamine porti a una maggiore esacerbazione dei sintomi a causa di un'ulteriore aumento dell'attività sinaptica della dopamina e/o della noroadrenalina (SH, S,1976).

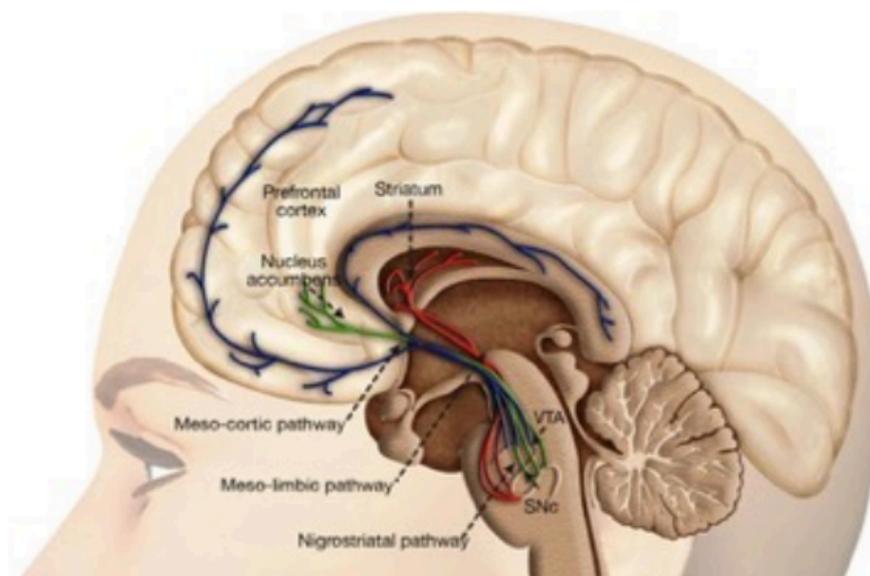


Figura 2: sistema dopaminergico, la via mesolimbica (rosso) e la via mesocortica (blu), che passano attraverso l'area tegmentale ventrale sono coinvolte nell'origine dei sintomi psicotici positivi, e la via nigrostriatale, implicata nel controllo dei movimenti (Arias-Carrión et al., 2014)

Successivamente venne proposta l'ipotesi di Davis et.al del 1991 che combina l'ipodominergia prefrontale e l'iperdopaminergia striatale (Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME,2013). Questa teoria basata sull'idea che la schizofrenia sia caratterizzata da una riduzione della trasmissione della dopamina a livello frontale, a causa di un'ipostimolazione di D₁ nella corteccia prefrontale da parte della via mesocorticale e a una diminuzione dell'attività del nucleo caudato e dei gangli della base (Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M.1991) , responsabile della sintomatologia negativa.

D'altra parte, secondo Davis et.al, la sintomatologia positiva è dovuta dall'iperstimolazione del recettore D₂ della dopamina nello striato a causa della presenza di connessioni dopaminergiche aberranti e iperattive attraverso il tratto mesolimbico, una via che collega l'area tegmentale ventrale, situata nel mesencefalo, allo striato ventrale dei gangli della base (Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M.1991).

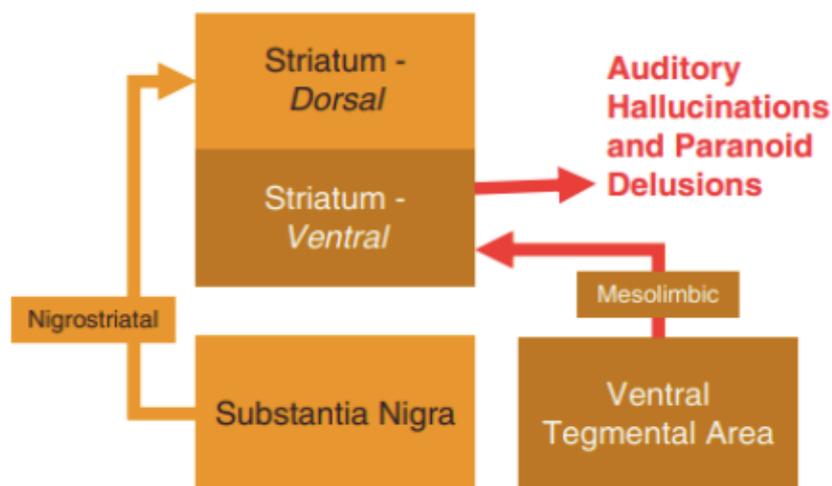


Figura 3: Ipotesi dopaminergica, La via mesolimbica proietta dall'area tegmentale ventrale (VTA) allo striato ventrale. Si ritiene che lo striato dorsale non sia interessato da questa iperattività perché è innervato attraverso la via nigrostriatale dalla substantia nigra e controlla i movimenti motori (Stahl S. 2018).

Un'altra interessante teoria contemporanea proposta da Kapur nel 2003 è quella della salienza aberrante, che sostiene che nei soggetti schizofrenici a causa dell'eccesso di dopamina la normale attribuzione della salienza agli stimoli sia alterata, facendo attribuire in questo modo al paziente una rilevanza aberrante anche in assenza di stimoli (Kapur S,2003). Questa teoria fornisce un collegamento plausibile tra gli aspetti farmacologici e cognitivi della malattia (Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME,2013).

soggetti, peggiorando i movimenti in chi soffre del morbo di Parkinson e aumentando il rischio di morte nella malattia di Alzheimer (Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret, de Langavant L,2010).

L'osservazione di queste patologie psicotiche ha permesso di constatare che i farmaci antagonisti del recettore 5-HT_{2A} risultano efficaci per il trattamento dei sintomi psicotici indotti dal morbo di Parkinson, di Alzheimer e di altre forme di demenza (Stahl,2016).

I recettori 5-HT_{2A} sono attivati dalla serotonina e rilasciano glutammato. In questo caso, la psicosi, risulterebbe essere indotta da un aumento del rilascio di serotonina che attiva il recettore 5-HT_{2A}, oppure da un aumento di questi recettori (Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al,2010); in entrambi i casi vi è un aumento del rilascio del glutammato nell'area tegmentale ventrale, che può determinare un'attivazione della via mesolimbica con un conseguente eccesso di rilascio di dopamina a livello dello striato ventrale (Stahl,2018).

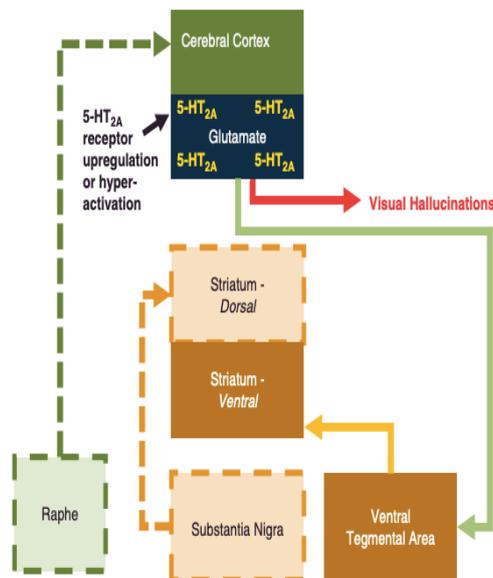


Figura 5: Ipotesi serotoninergica, L'aumento dei recettori 5-HT_{2A} sui neuroni del glutammato, l'eccessivo rilascio di serotonina o l'uso di uno psichedelico allucinogeno agonista 5HT_{1A} potrebbero aumentare la segnalazione alla corteccia visiva e causare allucinazioni visive (Stahl,2018).

A conferma dell'ipotesi serotoninergica è stato dimostrato che l'assunzione di droghe o di allucinogeni come la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) e la psilocibina, agonisti del recettore 5-HT_{2A}, provoca allucinazioni visive e deliri (Stahl,2018).

6.DISTURBI NEUROPSICOLOGICI E DEFICIT COGNITIVI NELLA SCHIZOFRENIA

Gli individui che soffrono di patologie che includono sintomi psicotici sono soggetti a gravi deficit cognitivi. Queste malattie hanno un forte impatto sull'esito funzionale e contribuiscono alla natura invalidante di patologie come la schizofrenia, il disturbo bipolare e la depressione psicotica (Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM.,2018). In generale i deficit cognitivi sono più gravi nella schizofrenia, dove sono identificati come sintomi core e generalmente refrattari al trattamento (Bora E, Yucel M, Pantelis C.,2010). Proprio in questa patologia è stato identificato un deficit cognitivo generalizzato premorbo che peggiora durante lo sviluppo e si stabilizza entro il primo episodio di psicosi, suggerendo un decorso durante il neurosviluppo (Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM.,2018).

Nella schizofrenia i deficit cognitivi sembrano già essere presenti durante le prime manifestazioni della malattia per poi rimanere stabili per tutta la durata della vita e in ogni stato clinico (Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R. & Dickinson, D,2013) e rimanere abbastanza stabili, ad eccezione di alcuni pazienti cronicamente ospedalizzati e a basso funzionamento (Heaton, R. K. et al.,2003).

La percentuale dei pazienti che presentano un profilo neuropsicologico nella norma risulta essere compresa tra il 15 e il 30% (Leung et al., 2008), e si è osservato che il loro funzionamento cognitivo risulta minore rispetto a quello che ci si aspetterebbe per il loro livello premorbo e per il livello di educazione dei genitori.

La maggior parte degli studi clinici sulla riduzione delle prestazioni cognitive nei pazienti schizofrenici è condotta su pazienti trattati con farmaci antipsicotici, motivo per cui inizialmente non era chiaro se esistessero deficit cognitivi in assenza di farmaci (Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G. & Farde,2014). Per ottenere delucidazioni a riguardo è stato condotto uno studio che prendeva in considerazione un gruppo di pazienti naïve ai farmaci e un gruppo di controllo: dai risultati è emerso che i pazienti mostrano una riduzione in tutti i deficit cognitivi con effetti di dimensioni medio - grandi rispetto ai pazienti sani. In particolar modo i domini più compromessi risultavano essere quelli della memoria verbale, della velocità di elaborazione e della memoria di lavoro (Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G. & Farde,2014).

Un altro dato interessante è relativo alle differenze di genere, difatti alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti di sesso maschile tendono ad avere un funzionamento cognitivo più scadente (Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R. & Dickinson, D.,2013).

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. Attraverso un'accurata analisi della letteratura, hanno esaminato un ampio numero di studi che riportavano evidenze empiriche di deficit cognitivi centrali e distinti nella schizofrenia. Lo scopo era determinare quali domini cognitivi dovessero essere rappresentati in una batteria di test neuropsicologici standardizzati, al fine di valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nella schizofrenia (Kern et al., 2008; Nuechterlein et al., 2008). Come risultato delle analisi condotte sono stati identificati sette distinti domini cognitivi deficitari nella schizofrenia: memoria di lavoro, velocità di elaborazione/processazione, attenzione/vigilanza, apprendimento verbale, apprendimento visivo, ragionamento e problem solving, cognizione sociale (Nuechterlein et al., 2004).

I disturbi cognitivi ricoprono un ruolo fondamentale nel funzionamento globale del paziente e inoltre sono correlati frequentemente ai sintomi negativi e alla disorganizzazione della malattia (Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA ,2002). Shamsi et. al in un articolo del 2011 hanno messo in luce da un lato il fatto l'attenzione, la velocità di elaborazione e la memoria sono spesso predittori del tasso di occupazione, dall'altro che la working memory tende a influenzare maggiormente il funzionamento lavorativo. Un altro aspetto estremamente rilevante legato alle scarse performance cognitive dei pazienti schizofrenici è legato all'alterazione del funzionamento sociale.

Inoltre, la gravità dei disturbi cognitivi è predittiva di una minore compliance al trattamento (Burton SC. ,2005), dell'aderenza al trattamento (Prouteau A, ,2005)e di una maggiore tendenza alla ricaduta nei pazienti al primo esordio (Chen EY,et.al,2005).

6.1 Deficit nella memoria di lavoro

La memoria di lavoro (WM) è una competenza cognitiva cruciale quando si perseguono più obiettivi. Inoltre, riveste un ruolo importante nel guidare il comportamento sulla base di informazioni non disponibili in modo diretto nell'ambiente (Braver, T. S. & Ruge, H. ,2006). Come parte importante delle funzioni cognitive superiori, la memoria di lavoro ci consente di manipolare e trattenere temporaneamente le informazioni (Baddeley,2012).

I disturbi legati a questo tipo di memoria nei pazienti schizofrenici sia ad esordio precoce, sia al primo episodio e soprattutto in quelli in fase cronica sono caratterizzati da una ridotta accuratezza e da un aumento del tempo di risposta (Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC. Catechol,2005). I risultati di molti studi di neuroimaging suggeriscono che le regioni che comprendono la rete frontale-parietale dorsale sono colpite nella schizofrenia e che questo potrebbe essere alla base dei disturbi riscontrati nella working memory di questi pazienti (Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T, Heinz A,2012). Inoltre, è stata proposta la presenza di una relazione a forma di U invertita tra l'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale e i carichi della memoria di lavoro; nei pazienti schizofrenici questa relazione sembra essere spostata verso il lato sinistro rispetto ai gruppi di controllo (Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. ,2001; Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TG, Karlsgodt K, Cohen MS et al,2005). Un'attivazione cerebrale anomala simile è stata rilevata anche nella corteccia parietale dorsale dei pazienti, suggerendo in questo modo una disfunzione fronto-parietale alla base delle elevate richieste cognitive durante l'utilizzo della memoria di lavoro(Barch DM, Csernansky JG. ,2007).

Le evidenze suggeriscono che le reti cerebrali funzionali in particolar modo: la rete di controllo esecutivo (ECN) e la DMN, ovvero la rete di modalità predefinita, che tende ad essere attiva in processi cognitivi guidati dall'interno come il recupero della memoria autobiografica e il mind wandering (Andrews-Hanna et al., 2014; Raichle et al., 2001), sono anomale nei pazienti affetti da schizofrenia (Suttkus S, Schumann A, de la Cruz F, Bär KJ,2021). Inoltre, si ritiene che la disfunzione del sistema locus coeruleus(CL)-noroadrenalina(NE), ritenuto fondamentale per la modulazione della rete neuronale durante il controllo esecutivo(come ad esempio la memoria di lavoro), svolga un ruolo fondamentale nella comparsa dei sintomi positivi e negativi nei pazienti (Suttkus S, Schumann A, de la Cruz F, Bär KJ,2021).

Gli hub principali della DMN sono la corteccia cingolata posteriore (PCC) e il precuneo adiacente (Prec), la corteccia prefrontale mediale (mPFC), i lobi temporali mesiale e inferiore (mTL/iTL) e il lobo parietale inferiore (iPL) (Bär et al., 2016; Raichle et al., 2001). Nella maggior parte dei compiti di controllo cognitivo, in cui l'attenzione è rivolta all'esterno, l'ECN mostra un aumento e la DMN una diminuzione dell'attivazione neuronale. Unsworth e Robison (2017) hanno riassunto che durante i compiti di controllo dell'attenzione, compresi quelli di memoria di lavoro, i vuoti di attenzione e il vagabondaggio della mente sono correlati a una riduzione dell'ECN e a un aumento dell'attivazione BOLD della DMN. Di conseguenza, il comportamento orientato agli obiettivi spesso peggiora. Pertanto, in molti compiti di controllo cognitivo in cui l'attenzione deve essere assegnata a stimoli esterni, le interazioni tra ECN e DMN sono fondamentali per il successo. L'ECN è necessario per mantenere gli obiettivi del compito e prevenire i cali di attenzione sopprimendo la DMN.

In un recente studio condotto nel 2021, i ricercatori Suttkus S, Schumann A, de la Cruz F, Bär KJ hanno approfondito, con un compito di memoria di lavoro, il ruolo del sistema LC-NE nei soggetti affetti da schizofrenia e comprendere la relazione dei possibili disturbi della ECM e della DMN durante un compito esecutivo. Ciò che è emerso è che i risultati dei pazienti affetti da schizofrenia peggioravano all'aumentare della difficoltà del compito; questo è stato riscontrato tramite un aumento dell'attivazione del segnale ECN BOLD sia tramite una disattivazione DMN BOLD. Tuttavia, i pazienti non sembravano in grado di mantenere questa disattivazione della DMN con l'aumento del carico di memoria. Inoltre, abbiamo riscontrato una forte correlazione positiva tra la corteccia prefrontale dorsolaterale (DPLFC) e la corteccia cingolata posteriore (PCC), che sono rispettivamente i fulcri di ECN/DMN.

Il sistema LC-NE ricopre un ruolo fondamentale nel controllo cognitivo (Unsworth & Robison, 2017), e inoltre è noto che la memoria di lavoro dipende fortemente dalla neurotrasmissione noradrenergica nella corteccia prefrontale (PFC) e che in condizioni di riposo il locus coeruleus è funzionalmente integrato a ECN (Bär et al., 2016).

Dunque, si può supporre che il LC moduli direttamente la corretta funzione dell'ECN influenzando indirettamente la DMN durante l'esecuzione del compito. Pertanto, un sistema LC-NE intatto supporta la funzione della memoria di lavoro influenzando le reti cerebrali su larga scala. Si potrebbe anche suggerire che un'attivazione neuronale altamente sincrona tra il sistema LC-NE e gli hub centrali dell'ECN supporti il funzionamento cognitivo. La teoria del reset della rete di Bouret e Sara (2005) suggerisce che una delle funzioni principali della NE è quella di resettare l'attività cerebrale in corso per sincronizzare le reti cerebrali su larga scala in preparazione alla risposta.

Questo, insieme alle teorie secondo cui il P3, che è un potenziale evento-correlato influenzato dal monitoraggio dei conflitti e dall'adattamento, è il risultato del rilascio di NE nella corteccia, suggerisce che il reset della rete è un potenziale meccanismo che porta a risposte corticali coordinate in seguito a stimoli rilevanti per il compito (Rawls et al., 2020). Di conseguenza, la diminuzione delle prestazioni nei compiti, cioè con l'aumento della domanda cognitiva, potrebbe anche essere guidata da una desincronizzazione del sistema LC-NE e dell'ECN.

Molti studi di fMRI hanno dimostrato che i paradigmi working memory che sfidano il controllo esecutivo richiedendo la manipolazione o l'aggiornamento attivo degli elementi codificati producono modelli di attivazione anormali nella corteccia prefrontale dei pazienti (Glahn et al., 2005; Kraguljac et al., 2013; Manoach, 2003; Snellenberg et al., 2006). Al contrario, le attività che coinvolgono l'archiviazione nella memoria di lavoro *senza* l'enfatizzazione del controllo esecutivo ha rivelato anomalie nell'attivazione della corteccia parietale posteriore (PPC) (Hahn et al., 2018, Hahn et al., 2017). In questi studi, il pattern delle anomalie nella PSZ consiste in una ipoattivazione rispetto ai soggetti di controllo sani (HCS) quando il carico di working memory è alto e una iperattivazione quando il carico è basso. Di conseguenza, i pazienti mostrano un aumento del segnale BOLD significativamente inferiore in queste aree in funzione del carico di memoria di lavoro (Erickson MA, Hahn B, Kiat JE, Allende LM, Luck SJ, Gold JM., 2021).

6.2 Deficit nella cognizione sociale

La cognizione sociale può essere concettualizzata come una serie di operazioni mentali che si pongono alla base delle interazioni sociali, motivo per cui è strettamente legata alla capacità di interpretazione e previsione del comportamento altrui in diversi contesti sociali.

Ogni abilità di cognizione sociale descrive una singola capacità di arrivare a una risposta comportamentale corretta, dunque ogni abilità rappresenta un'area in cui l'individuo è abile oppure compromesso. Queste aree che coinvolgono la teoria della mente e la percezione sociale sono correlate alla neurocognizione (Buck B, Browne J, Gagen EC, Penn DL, 2020).

Alla base del funzionamento ottimale della cognizione sociale vi è il così detto "cervello sociale" di cui fanno parte le aree parietali, prefrontali mediali, temporali, associata ad alcune anomalie nel cervello del paziente schizofrenico (García RR, Aliste F, Soto G, 2018).

Grazie alla scala MATRICS è stato possibile identificare i principali concetti, criteri e aree di interesse della cognizione sociale quali: la teoria della mente, l'elaborazione delle emozioni, la percezione sociale e l'attribuzione dei bias.

6.2.1 Teoria della Mente

La teoria della mente (ToM) si riferisce alla capacità di attribuire stati mentali, intenzioni e credenze agli altri. La relazione tra la ToM e la schizofrenia è stata proposta negli anni '90 da Frith (Frith CD, Frith U, 1991), il quale parlava della presenza di un deficit nella metarappresentazione, ovvero nella capacità di generare rappresentazioni di atteggiamenti intenzionali (Gavilán Ibáñez JM, García Albea Ristol JE., 2013). Questa incapacità nella metarappresentazione rientra tra i fattori principali della genesi dei sintomi psicotici esibiti dai pazienti (Frith CD, 1994); difatti, i pazienti con sintomi sia positivi che negativi mostrano prestazioni di basso livello durante i compiti di Teoria della Mente. Nonostante possa sembrare riduttivo, studi recenti hanno confermato che alla base della compromissione del funzionamento cognitivo nella schizofrenia vi è un deficit di mentalizzazione, che non inficia le capacità cognitive generali che riguarda l'intelligenza e le funzioni esecutive (Couture SM, Penn DL, Addington J, Woods SW, Perkins DO., 2008).

La ToM è dunque considerata un mediatore tra la neurocognizione e il funzionamento quotidiano (Couture et al., 2011; Schmidt et al., 2011); pertanto, una minore ToM nella schizofrenia è correlata a scarse interazioni sociali e un minore funzionamento del soggetto all'interno della comunità (Mike et al., 2019).

Le basi neurali della ToM sono state studiate in popolazioni di soggetti sani utilizzando studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) e ciò che è emerso è che gli individui sani durante compiti di ToM tendono ad attivare sia la giunzione parietale (TPJ) sia la corteccia prefrontale mediale (mPFC) (Molenberghs et al., 2016). D'altra parte, ricerche di neuroimaging sulla compromissione della Teoria della Mente in pazienti schizofrenici hanno riportato anomalie strutturali nella mPFC di questi soggetti (Benedetti et al., 2009), in particolar modo nella corteccia prefrontale mediale ventrale (vmPFC).

Una recente meta analisi di Kronbichler et. al del 2017 ha dimostrato che i pazienti schizofrenici mostrano una ridotta attivazione della TPJ posteriore, ma una maggiore nella porzione dorsale di questa (Lisa Kronbichler,et.al,2017). In particolar modo due studi, condotti su campioni relativamente piccoli, hanno valutato specificatamente la ToM utilizzando un compito di falsa credenza in fMRI (Dodell-Feder et al., 2014; Lee et al., 2011). Il False Belief Task serve per verificare lo sviluppo della capacità metarappresentazionale e il nodo cruciale consiste nell'attribuzione di una credenza falsa; infatti prevedere il comportamento di un altro individuo, fondandosi su una credenza che il soggetto sa essere falsa, costituisce la prova che non stia banalmente proiettando la sua opinione della realtà sull'altro soggetto (https://it.wikipedia.org/wiki/Test_della_falsa_credenza). Entrambi i progetti di ricerca hanno dimostrato che, rispetto ai controlli, i soggetti schizofrenici mostrano una ridotta attivazione della mPFC durante il compito della falsa credenza, ma solo lo studio di Lee et.al del 2011 ha inoltre mostrato una riduzione dell'attivazione della TPJ in correlazione al task (Hegde RR, Guimond S, Bannai D, Zeng V, Padani S, Eack SM, Keshavan MS.,2021)

Per comprendere meglio se questa tipologia di deficit fosse una caratteristica del disturbo o se fosse legata alla fase della malattia del paziente, sono stati condotti una serie di studi su pazienti schizofrenici in fase di remissione e su soggetti schizotipici a rischio di schizofrenia. Ciò che è emerso è che in questi gruppi di soggetti i disturbi di mentalizzazione sono un tratto più che uno stato, in quanto persistono indipendentemente dall'intensità e dalla qualità dei sintomi psicotici (García RR, Aliste F, Soto G,2018).

Altri studi hanno valutato la relazione tra la ToM e le abilità pragmatiche nei pazienti e nei loro familiari, rilevando risultati peggiori nei soggetti schizofrenici sia nei compiti di falsa credenza, sia in quelli relativi alle attività pragmatiche, in particolare nella comprensione delle intenzioni comunicative altrui (Mazza M, Di Michele V, Pollice R, Casacchia M, Roncone R.,2008).

6.2.2 Elaborazione delle emozioni

L'esperienza emotiva dei pazienti schizofrenici è caratterizzata principalmente da appiattimento emotivo e inadeguatezza (Schneider F, Reske M, Backes V, Habel U. ,2008). Questi soggetti mostrano problemi a livello dell'esperienza emotiva e del comportamento; difatti, oltre ai deficit di codifica, i pazienti mostrano anche difficoltà nella decodifica, ovvero una difficoltà nell'identificare e discriminare stimoli affettivi come ad esempio le espressioni emotive dei volti Kohler CG, Bilker W, Hagoort M, Gur RE, Gur RC,2000). E' inoltre importante sottolineare che i parenti dei soggetti schizofrenici rappresentano una popolazione ad alto rischio rispetto alla popolazione normale, difatti i parenti dei pazienti mostrano frequentemente la presenza di deficit cognitivi nonché sintomi e disturbi affettivi (Schneider F, Reske M, Backes V, Habel U. ,2008).

L'uso della risonanza magnetica funzionale (fMRI) si è rivelato fondamentale per lo studio dei processi emotivi e delle reti cerebrali funzionali sottostanti grazie alla sua non invasività e all'ottima risoluzione sia spaziale che temporale.

Uno studio condotto nel 2008 da Schneider et.al ha sfruttato l'induzione di emozioni sia positive che negative, le tecniche di imaging e un self report in tre gruppi: uno di pazienti schizofrenici, uno di controlli e l'ultimo composto dai parenti dei pazienti per indagare i deficit emotivi presenti nei soggetti patologici. Ciò che è emerso dai self report è che tutti i gruppi si dichiaravano in grado di porsi negli stati emotivi che gli venivano indicati. Tuttavia, osservando i correlati cerebrali si è visto che i soggetti schizofrenici, così come i parenti di pazienti mostravano una minor attivazione a livello dell'amigdala durante le condizioni di induzione emotiva. In particolar modo è stato notato che: nella condizione di lutto, nei soggetti sani vi è un aumento del segnale dell'amigdala, mentre negli schizofrenici e nei loro parenti no e inoltre, in questi ultimi due, vi è una riduzione dell'attivazione prefrontale.

Altri studi, tra cui quello di Perlstein et al. (Perlstein WM, Elbert T, Stenger VA.,2002) riportano una ridotta attività prefrontale dorsolaterale in correlazione al deterioramento delle prestazioni cognitive in presenza di affetti negativi.

Uno studio condotto da Barkl Sj at al. Nel 2014 ha dimostrato che soggetti che affrontano un primo episodio di malattia tendono a mostrare difficoltà non solo nell'identificazione delle emozioni, ma anche nell'interpretazione di queste e nel rapporto tra le loro emozioni e il loro funzionamento cognitivo (Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM.,2014). Pertanto, i pazienti spesso interpretano erroneamente gli spunti affettivi provenienti dal contesto sociale, con conseguenti disturbi negli ambiti della cognizione sociale e comportamentale (Ferri F, Costantini M, Salone A, Ebisch S, De Berardis D, Mazzola V, Arciero G, Ferro FM,2014).

La presenza di un'alterazione del funzionamento di strutture medio-temporali, in particolar modo dell'amigdala e una riduzione o un aumento di questa nei pazienti affetti da schizofrenia sembra supportare la relazione tra le anomalie funzionali e i deficit di percezione ed elaborazione delle emozioni. Difatti, questi soggetti mostrano marcate anomalie funzionali, le quali non permettono all'amigdala di attivarsi in risposta a stimoli avversivi o minacciosi (Williams et al., 2004).

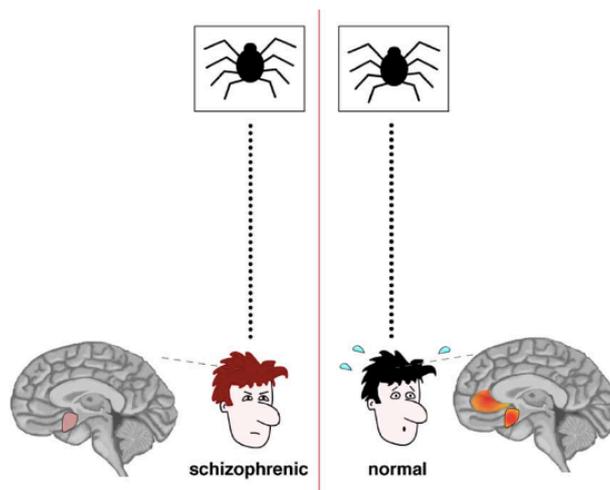


Figura 6: il paziente schizofrenico non attiva l'amigdala alla presentazione di uno stimolo minaccioso, a differenza del soggetto sano che attiva l'amigdala e porzioni della corteccia cingolata anteriore dorsale nella generazione del comportamento associato.

(Shayegan DK, Stahl SM,2005)

Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti affetti schizofrenia che sperimentano deliri persecutori interpretano erroneamente varie informazioni sociali e ambigue, non minacciose, come segnali di minaccia (Phillips et al., 2000).

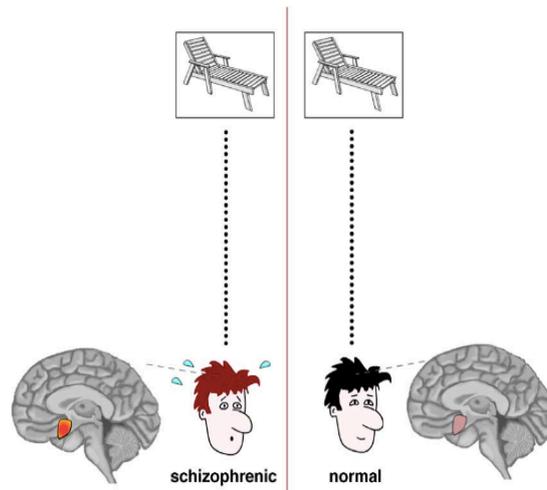


Figura 7: rappresentazione dell'attivazione dell'amigdala in risposta a uno stimolo ambiguo o non emotivo che il paziente interpreta come minaccioso, attivando l'amigdala e una risposta di paura, mentre il soggetto sano non percepisce lo stimolo come minaccioso e reagisce di conseguenza (Shayegan DK, Stahl SM,2005).

Inoltre, in una meta-analisi condotta da Martin Jání & Tomáš Kašpárek nel 2017 è stato messo in luce il fatto che in diverse regioni cerebrali tra cui: il lobo parietale inferiore sinistro (IPL), che si estende ai giri postcentrale e precentrale, il giro frontale medio destro, il precuneo sinistro e il giro occipitale medio sinistro mostrano una maggiore attivazione nei pazienti schizofrenici rispetto che nei controlli in un task di riconoscimento e comprensione degli stati mentali ed emozionali altrui. Questo era già stato segnalato precedentemente da Taylor et.al nel 2012, che ipotizzavano che i pazienti schizofrenici sfruttassero queste are cerebrali, che solitamente non sono collegate all'elaborazione delle emozioni, come processo di compensazione (Jání, Martin; Kašpárek, Tomáš,2017)

Infine, uno studio condotto da Buck et. al nel 2020 ha riscontrato che l'attivazione cerebrale dei pazienti schizofrenici era significativamente ridotta nella corteccia prefrontale ventro-laterale destra (VLPFC) durante l'attribuzione emotiva, mentre vi era una riduzione significativa dell'attivazione nella giunzione temporo-parietale posteriore sinistra (TPJ) durante l'attribuzione di intenzioni e credenze (Buck B, Browne J, Gagen EC, Penn DL,2020).

6.2.3 Bias cognitivi

Un altro aspetto relativo alla cognizione sociale nella schizofrenia è quello dei bias cognitivi. Un esame di ciascun bias nelle psicosi rivela che ognuno di essi ha una propria eziologia e un proprio impatto sul comportamento (Combs et al., 2007). Ad esempio, la tendenza ad attribuire eventi e comportamenti negativi al mondo esterno e eventi positivi a sé stessi si traduce in pensieri grandiosi o difensivi che proteggono l'autostima del paziente. Diversamente, il bias di attribuzione ostile è la tendenza a interpretare le azioni altrui come intenzionali e ostili, piuttosto che come oggetto del caso, accidentali o benevole (Combs et al., 2007). Questo pregiudizio tende ad aumentare la rabbia e l'ostilità del paziente attraverso un'errata interpretazione delle motivazioni altrui (Pinkham et al., 2014)

6.3 Deficit linguistici e verbali nel disturbo schizofrenico

Nei pazienti schizofrenici è molto frequente osservare un linguaggio particolare e deviante definito come “disturbo del pensiero”.

Tabella 2: Esempi di linguaggio deviante osservato in pazienti schizofrenici.

(Andreasen NC., 1979)

Povertà del linguaggio (29%)	Risposte monosillabiche. (Esempio 4.1)
Povertà di contenuto del linguaggio (40%)	Risposte di durata inadeguata che forniscono informazioni ridotte. “Mi dica che tipo di persona è lei.” “Oh, diavolo! È una cosa strana da dire in questa circostanza. Sono piuttosto contento di chi sono e di come sono, e molti dei problemi che ho e che ho avuto al lavoro sono difficili per me da gestire o da affrontare perché non ne ho la consapevolezza in quanto problemi che mi toccano personalmente.”
Tangenzialità (36%)	Risposte indirette o irrilevanti. “Qual è la sua città d'origine?” “Sono nata nello Iowa, ma so che sono bianca invece che nera, così apparentemente vengo da qualche parte del nord e non so da dove, sa, veramente non so da dove vengono i miei.”
Deragliamento (56%)	Mancanza di connessione corretta tra frasi e idee. “Come vanno le cose a casa?” “Mia madre è molto malata. Non ci sono soldi. Vengono tutti dalle sue tasche. Il mio appartamento è allagato. Si è rovinato il mio materasso. Mi piacerebbe sapere che cosa dice l'intestazione nel motto ricamato sul blasone. È in latino.” (Cutting, 1985)
Incoerenza (16%)	Incomprensibile, mancanza di corretta connessione tra le parole. (Esempio 1.1)
Illogicità (27%)	“I genitori possono essere qualcosa di materiale, vegetale o minerale che ti ha insegnato qualcosa.”
Perdita dello scopo (44%)	Incapacità di seguire la concatenazione del pensiero verso la sua naturale conclusione. (Esempio 6.1)
Perseverazione (24%)	Ripetizione persistente di parole o di idee. (Esempio 6.2)
Autoriferimento (13%)	Ripetuto riferimento a sé del soggetto in discussione. “Che ora è?” “Le sette. Ecco il problema. Non so mai che ore sono. Forse dovrei provare a seguire meglio il passare del tempo.”

Per quanto riguarda i deficit linguistici nei pazienti schizofrenici sono stati perseguiti numerosi studi. Frith e Allen nel 1988 hanno condotto una revisione sistemica di studi riguardanti il linguaggio nella schizofrenia e hanno concluso che nei pazienti le strutture della conoscenza lessicale e sintattica sono intatte, ma che è presente un'incapacità di strutturare il discorso a livelli superiori (Frith,C.D.,Allen,H.A,1988).

Successivamente, nel 1991 McGrath concluse che il sintomo chiave alla base di questi deficit era una mancanza di progettazione ed esecuzione (McGrath J.,1991).

I deficit linguistici nei pazienti si manifestano nell'uso del linguaggio e non nelle competenze linguistiche; difatti, i pazienti riscontrano difficoltà a livello comunicativo sia nel linguaggio verbale che non verbale nel momento in cui devono comunicare con gli altri.

Complessivamente i pazienti presentano un'ampia gamma di disturbi dell'elaborazione semantica, tra cui: difficoltà nella selezione e nel recupero lessicale (Tan EJ, Neill E, Rossell SL.,2015), disturbi nel priming (Kuperberg GR, Delaney-Busch N, Fanucci K, Blackford T,2018) e riduzione dell'inibizione proattiva (Maher BA, Manschreck TC, Linnet J, Candela S,2005). A livello discorsivo, mostrano difficoltà nel generare una narrazione coerente, il che si pensa rifletta un disturbo di fondo nell'assumere punti di vista o prospettive (van Schuppen L, van Krieken K, Sanders J.,2019). Altri disturbi correlati al linguaggio schizofrenico sono: neologismi, l'approssimazione di parole, disturbi della coesione, informazioni mancanti e riferimenti vaghi e confusi (Ditman T, Kuperberg GR.,2010).

Dal punto di vista sintattico, i pazienti con un disturbo dello spettro schizofrenico producono frasi aventi una ridotta complessità sintattica (O' zcan A, Kuruoglu G, Alptekin K, et al.,2017), meno dipendenti (C, okal D, Sevilla G, Jones WS, et al. ,2018) e utilizzano meno congiunzioni (Willits JA, Rubin T, Jones MN, et al.,2018).

La parlata schizofrenica solitamente presenta una normale fonologia segmentale, ovvero l'articolazione di segmenti come le sillabe, ma rispetto al parlato normale contiene un maggior numero di esitazioni e lunghe pause (Cohen AS, Mitchell KR, Elveva'g B.,2014) e l'intonazione è piatta e monotona (Covington MA, He C, Brown C, et al).

Dati provenienti da studi di neuroimaging hanno dimostrato che i disturbi del linguaggio nei pazienti schizofrenici derivano da un'elaborazione semantica anomala causata da un'alterazione delle reti semantiche e fonologiche (Catani M, Craig MC, Forkel SJ, et al.,2011). Difatti, sono state osservate una serie di difformità a livello cerebrale nelle strutture delle regioni di Broca, Wernike e altre regioni frontotemporali (Sans-Sansa B, McKenna PJ, Canales-Rodri' guez EJ, et al.,2013).

Inoltre, è stata constatata la presenza di anomalie anche a livello dei tratti linguistici della sostanza bianca e pattern di attivazione della MRI alterati in una serie di compiti linguistici (Kuperberg GR, West WC, Lakshmanan BM, Goff D.,2008). Le alterazioni dei tratti linguistici della materia bianca sono state riscontrate in pazienti ad alto rischio di psicosi, suggerendo il fatto che queste anomalie possano precedere l'insorgenza della malattia, e effettivamente studi successivi hanno dimostrato che soggetti con un ritardo linguistico in età infantile successivamente hanno alte probabilità di sviluppare questa patologia (Hoff AL, Svetina C, Shields G, et al,2005). Alcuni studi che utilizzano l'imaging del tensore di diffusione (DTI), hanno preso in considerazione tre parametri: l'anisotropia frazionale (FA), che potrebbe riflettere la densità degli assoni, e la diffusività radiale (RD) e media (MD), che potrebbero riflettere il grado di mielinizzazione (Beaulieu, 2002) in modo da analizzare in modo più accurato l'integrità della sostanza bianca. t

Infine, possiamo sottolineare anche che alcune ricerche hanno indicato il fatto che alla base dello sviluppo del linguaggio nella schizofrenia vi sono delle alterazioni genetiche e il primo gene identificato è stato il FOXP2 (de Boer JN, Brederoo SG, Voppel AE, Sommer IEC,2020); inoltre, le variazioni di un altro gene, il dysbindin 1 (DTNBP1), sono state associate ai correlati neurali della schizofrenia (Markov V, Krug A, Krach S, et al.,2022).

7. ASSESSTMENT NEUROPSICOLOGICO NELLA SCHIZOFRENIA

La valutazione neuropsicologica è un'indagine complessa che prevede l'esame delle abilità cognitive, comportamentali e funzionali del paziente, con l'obiettivo di giungere ad una diagnosi neuropsicologica (Humanitas). Per poter effettuare questo tipo di valutazione i soggetti vengono sottoposti a una serie di test neuropsicologici, e in questo capitolo verranno approfonditi i più utilizzati.

7.1 Test di intelligenza: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)

La Wechsler Adult Intelligence Scale è stata pubblicata per la prima volta nel 1955 da Wechsler, il quale fu il primo a riferirsi all'intelligenza in termini di performance e non di capacità, ponendo come obiettivo della WAIS la valutazione delle capacità prestazionali delle persone in determinate aree specifiche. Difatti, in questo contesto il quoziente intellettivo (QI) è considerato come una competenza generale e multidimensionale non direttamente correlata alla specifica funzione cognitiva né a un locus cerebrale (Galluzzo, A., Bergamini, A., Zorzan, N.,2013).

La prima versione della WAIS era composta da 11 sotto-scale diverse: 6 abilità di tipo verbale e 5 abilità cognitive di natura visiva, spaziale e manipolativa. In questo modo si ottenevano due punteggi: un QI di tipi verbale, derivante dalla somma dei punteggi ottenuti dalle scale verbali, e uno di performance, derivante dalle scale non verbali; dalla media di questi due si otteneva il Quoziente intellettivo totale ([https://www.stateofmind.it/2016/04/wais-wechsler-adult-intelligence-](https://www.stateofmind.it/2016/04/wais-wechsler-adult-intelligence-scale/#:~:text=La%20WAIS%20IV,%C3%A8%20necessaria%20un'ulteriore%20indagine.)

[scale/#:~:text=La%20WAIS%20IV,%C3%A8%20necessaria%20un'ulteriore%20indagine.](https://www.stateofmind.it/2016/04/wais-wechsler-adult-intelligence-scale/#:~:text=La%20WAIS%20IV,%C3%A8%20necessaria%20un'ulteriore%20indagine.))

Successivamente, è stata fatta una revisione della WAIS: la WAIS-R. Quest'ultima è composta da 11 sottoscale: 6 verbali (informazione, memoria di cifre, vocabolario, ragionamento aritmetico, comprensione e analogie) e 5 di performance (completamento di figure, riordinamento di storie figurate, disegno con cubi, ricostruzione di figure, associazione di simboli a numeri) (Galluzzo, A., Bergamini, A., Zorzan, N.,2013). Da questa scala è possibile identificare tre differenti tipologie di QI: un QI-Verbale, un QI - performance e un QI-Totale.

Da uno studio di Woodberry et al. (2008) è stato riscontrato che già anni prima dell'esordio psicotico il QI medio di soggetti che hanno sviluppato la schizofrenia si colloca al di sotto dei controlli sani. Vi sono inoltre evidenze che, nei soggetti a esordio precoce, esistano già compromissioni a livello di attenzione, funzioni esecutive, memoria, capacità intellettiva, paragonabili a quelle riscontrabili nei pazienti con esordio psicotico in età adulta.

Nei pazienti schizofrenici per valutare in modo specifico le varie funzioni cognitive, spesso vengono utilizzate tre sotto-scale della WAIS-R:

- Il Digit Span Forward (DF), il quale valuta l'attenzione, la memorizzazione temporanea e la ripetizione degli stimoli. Durante questo test, l'esaminatore legge ad alta voce una serie di numeri, e il soggetto deve ripeterli nello stesso ordine.
- Il Digit Span Backward (DB), che valuta sia la memoria a breve termine, sia la working memory. In questo task l'esaminato deve rievocare le cifre in ordine inverso rispetto a quello in cui sono state precedentemente elencate dall'esaminatore. Il compito diventa sempre più complesso, in quanto la serie numerica viene allungata progressivamente (Galluzzo, A., Bergamini, A., Zorzan, N., 2013).
- Il Digit Symbol Coding (DS), il quale permette la valutazione e la misurazione della coordinazione visuomotoria, la capacità di passare da un pattern cognitivo all'altro e l'apprendimento imitativo. In questo caso, al soggetto viene chiesto di associare in 90 secondi il maggior numero di cifre possibili ai simboli corrispondenti.

Twamley et al. (2006) hanno confrontato la performance ottenuta al DF e al DB di 267 pazienti affetti da schizofrenia e disturbo schizoaffettivo con quella di 82 soggetti sani: i pazienti mostravano risultati significativamente peggiori rispetto ai controlli. Un altro studio di Amminger et al. del 2002 ha riportato che una performance più scadente alle sotto-scale della WAIS "DS" e "Comprensione" era correlata a una più lunga durata di psicosi non trattata (DUP) nei pazienti affetti da schizofrenia al primo episodio di malattia.

7.2 MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

L'iniziativa di misurazione e trattamento per migliorare la cognizione nella schizofrenia (MATRICS) del National Institute of Mental Health (NIMH) degli Stati Uniti ha avuto come uno dei suoi obiettivi lo sviluppo di una batteria cognitiva di consenso.

In una prima fase, ha stabilito i sette domini cognitivi interessati dalla schizofrenia che dovevano essere valutati: velocità del processo, attenzione/vigilanza, memoria di lavoro, apprendimento e memoria verbale, apprendimento e memoria visiva, ragionamento e problem solving e, infine, cognizione sociale. Successivamente è stata sviluppata la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* ., una batteria di valutazione cognitiva composta da 10 strumenti con cui vengono valutati i sette domini cognitivi in poco più di un'ora (Rodríguez-Jiménez R et.al,2012).

Tabella 3: *MATRICES Consensus Cognitive Battery*.
(Nuechterlein KH et.al,2007)

Test ^a	Domain
Trail Making Test, Part A	Speed of processing
Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest	Speed of processing
Hopkins Verbal Learning Test—Revised, immediate recall (three learning trials only)	Verbal learning
Wechsler Memory Scale, 3rd ed., spatial span subtest	Working memory (nonverbal)
Letter-Number Span test	Working memory (verbal)
Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest	Reasoning and problem solving
Brief Visuospatial Memory Test—Revised	Visual learning
Category fluency test, animal naming	Speed of processing
Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test, managing emotions branch	Social cognition
Continuous Performance Test, Identical Pairs version	Attention/vigilance

^a Tests are listed in recommended order of administration.

La batteria MATRICES è uno strumento estremamente utile per la valutazione dei cambiamenti cognitivi negli studi clinici sui farmaci per il potenziamento della cognizione nella schizofrenia, ed è inoltre d'aiuto nella valutazione delle strategie di recupero cognitivo.

Uno studio di Tarek K et.al del 2013 ha preso in considerazione due gruppi: il primo composto da 235 soggetti schizofrenici in età compresa tra i 19 e i 79 anni e il secondo composto da 333 soggetti di controllo di età compresa tra i 28 e gli 81 anni, con lo scopo di indagare l'effetto dell'età e della patologia sul declino cognitivo (Tarek K ,et.al,2013). Per fare ciò è stata utilizzata la MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB) dalla quale è emerso che l'età avanzata è associata a prestazioni cognitive inferiori in 9 dei 10 test della MCCB sia nei soggetti schizofrenici sia nei controlli sani.

Un altro studio di ricerca condotto da R-Rodriguez-Jimenez et.al nel 2019 aveva come obiettivo quello di esaminare il profilo cognitivo di pazienti con un primo episodio di schizofrenia (FESz) e confrontarlo con quello dei soggetti di con schizofrenia cronica (CSz) e dei soggetti di controllo non psichiatrici (NP). Ciò che è stato riscontrato è che il profilo cognitivo dei FESz , è generalmente simile, in termini di gravità complessiva del deficit, al profilo cognitivo dei CSz. Tuttavia, è stato constatata la presenza di alcune differenze significative nei profili MCCB della FESz e della CSz: nonostante entrambi i gruppi di pazienti mostrassero una compromissione significativa in tutti i domini della MCCB rispetto ai soggetti NP, i pazienti con FESz mostravano prestazioni inferiori nell'attenzione/vigilanza e punteggi migliori nell'apprendimento verbale e visivo rispetto ai CSz.

7.3 La Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)

La Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) è una batteria di test che si occupa dello screening del funzionamento cognitivo nei soggetti schizofrenici e consiste appunto in una breve valutazione delle principali funzioni cognitive. La batteria include test per la valutazione della memoria verbale (richiamo lista di parole), working memory (riordinamento di sequenze di cifre), coordinazione e velocità psicomotoria (test dei gettoni), fluenza fonologica e semantica (produzione di parole), velocità di processazione (associazione simboli-numeri) e funzione esecutiva-pianificazione (Torre di Londra) (Buonocore, M.et. al,2013).

Il tempo richiesto per la somministrazione è compreso tra 30 e 40 minuti, a seconda delle prestazioni del paziente, e fornisce una valutazione altamente accurata dei deficit. Per evitare che i pazienti ricevano la stessa forma o versione per due volte di seguito, la batteria include forme alternative di alcune prove particolarmente suscettibili, consentendo valutazioni ripetibili in tempi ragionevoli.

In questo modo infatti le performance non vengono influenzate dal ricordo/pratica del compito (Buonocore, M.et. al,2013). Dal momento che la batteria ha mostrato una buona affidabilità test-retest, sensibilità e validità concorrente con altre misure standard e comparabilità delle forme alternative (Keefe et al., 2004), essa risulta essere un utile strumento anche per la valutazione delle funzioni cognitive ripetuta nel tempo.

7.4 Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS)

La Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) è una batteria di test basata su 20 item e che ha come scopo quello di valutare i deficit cognitivi e in che modo questi compromettano quotidianamente il funzionamento dei pazienti (Keefe, RS; Davis, VG; Spagnola, NB,2015). La valutazione SCoRS, originariamente sviluppata nel 2001 dal Dr. Richard Keef, raccoglie informazioni generate da tre diverse fonti: un colloquio con il paziente, un colloquio con un informatore per il paziente che tendenzialmente appartiene al nucleo familiare, e infine un giudizio clinico del medico. Oltre ai 20 item, contenenti domande sulla capacità del paziente di gestire attività quotidiane cognitivamente impegnative e funzionalmente rilevanti come sostenere delle conversazioni, guardare la televisione e utilizzare dispositivi elettronici (Harvey, P,2015), vi è una valutazione globale assegnata dal medico dopo aver concluso tutte le interviste.

I domini cognitivi indagati all'interno della SCoRS sono quelli tipicamente compromessi nella schizofrenia: attenzione, memoria, memoria di lavoro, produzioni linguistiche, ragionamento, risoluzione dei problemi, capacità motorie e cognizione sociale.

Due esempi di voci presenti nello SCoRS sono: "Hai difficoltà a ricordare i nomi delle persone che conosci?" e "Hai difficoltà a seguire un programma televisivo?" (Keefe, RS; Poe, M.; Walker, TM; Kang, JW; Harvey, PD,2006). A ogni voce è attribuito un punteggio di 4 punti che va da "nessuna riduzione" a "grave deterioramento".

Alcuni studi hanno dimostrato che la SCoRS è potenzialmente utilizzabile come misura clinica della risposta al trattamento cognitivo e che può essere sfruttata negli studi clinici come misura avente rilevanza funzionale grazie alla sua buona affidabilità e alla relazione con il funzionamento del mondo reale.

7.5 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

La Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) è un test breve e completo, da somministrare individualmente per valutare una serie di funzioni neuropsicologiche, quali: attenzione, linguaggio, abilità visuospatiali e visuoperceptive, memoria immediata e differita.

L'RBANS è composto da due versioni, la forma A e la forma B, di identica difficoltà ognuna composta da 12 sub-test che vengono somministrati in 20-25 minuti.

Tabella 4: <https://www.giuntipsy.it/catalogo/test/rbans>

Subtest	Funzioni cognitive
Apprendimento lista di parole + Memoria di prosa	Memoria immediata
Copia di figura + Orientamento di linee	Abilità visuospaziale/visuocostruttiva
Denominazione + Fluency semantica	Linguaggio
Memoria di cifre + Associazione di simboli a numeri	Attenzione
Rievocazione lista di parole + Riconoscimento lista di parole + Rievocazione di prosa + Rievocazione di figure	Memoria differita

Le caratteristiche chiave del test sono:

- Valutazione neuropsicologica completa e di veloce somministrazione, massimizzando la cooperazione del paziente e riducendo gli effetti dell'affiancamento
- Due forme alternative di valutazione ripetute in tempi successivi con stimoli differenti, ma equivalenti per difficoltà e con punteggi identici
- 12 punteggi per ogni specifica abilità, 5 punteggi per le funzioni cognitive e un punteggio totale

<https://www.giuntipsy.it/catalogo/test/rbans>

L'RBANS può essere utilizzato sia per effettuare lo screening di patologie acute, quali ictus, traumi cranici, ansia e altri danni acuti al sistema nervoso centrale per monitorare il recupero durante la riabilitazione, sia per valutare la demenza e monitorare la progressione delle malattie neurodegenerative e infine per effettuare l'assessment dei deficit cognitivi nelle malattie psichiatriche.

Ad oggi sei studi caso-controllo utilizzando l'RBANS hanno riportato un'associazione tra la sindrome metabolica e la cognizione in soggetti affetti da schizofrenia (Fang X, Wang Y, Chen Y, Ren J, Zhang C., 2019). Una meta analisi condotta da Zheng W et.al nel 2022 ha valutato l'associazione tra MetS e funzioni cognitive nella schizofrenia utilizzando la RBANS.

I criteri di inclusione di questa meta-analisi erano basati sull'acronimo PICOS:

Partecipanti: pazienti adulti con schizofrenia e MetS secondo qualsiasi criterio diagnostico.

Intervento: non applicabile. confronto: pazienti adulti con schizofrenia senza MetS.

Outcomes: l'outcome primario era la cognizione globale RBANS. Gli esiti secondari principali comprendevano i 5 domini cognitivi della RBANS: (1) memoria immediata; (2) abilità visuo-spaziali; (3) linguaggio; (4) attenzione; e (5) capacità di lettura.

linguaggio, (4) attenzione e (5) memoria differita. Disegno dello studio: solo studi caso-controllo che esaminano la performance cognitiva misurata dalla RBANS in pazienti con schizofrenia con e senza MetS con dati metanalitici. Sono stati esclusi articoli di revisione, case report/serie, studi di coorte e presentazioni di conferenze (Zheng W, et.al,2022). Ciò che è emerso da questo studio è che i pazienti con MetS sembravano mostrare una maggiore compromissione in diversi aspetti delle prestazioni cognitive, tra cui i punteggi totali della RBANS, la memoria immediata, attenzione e memoria differita. D'altra parte, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda abilità visuo-spaziali e linguaggio (Zheng W, et.al,2022). Difatti, diversi studi hanno riscontrato che la MetS e i suoi componenti sono fattori di rischio consolidati per lo sviluppo di deficit cognitivi e demenza (Qiu C, Fratiglioni L.,2014), che potrebbero contribuire ad un a un ulteriore deterioramento cognitivo nella popolazione generale (Qiu C, Fratiglioni L.,2014) e in pazienti con schizofrenia.

7.6 Breakfast Test

Al giorno d'oggi vi sono molti test computerizzati, tra cui il Breakfast Task (BT) , utili per la valutazione dell'impairment cognitivo e per migliorare la previsione dell'outcome funzionale dei pazienti schizofrenici. Il Breakfast Test è una misura computerizzata che simula la preparazione della colazione; ai partecipanti viene chiesto di cucinare alimenti aventi tempi di preparazione diversi, completando contemporaneamente un compito di preparazione dei tavoli (Craik & Bialystok, 2006). La terza condizione del BT , la condizione “ a sei schermi”, è la più complessa poiché ai soggetti vengono presentati sei schermi e ai partecipanti viene richiesto di preparare cinque cibi, ciascuno su uno schermo diverso, mentre sul sesto devono contemporaneamente preparare la tavola digitale (Pishdadian S, et.al,2020). Il range score, calcolato sottraendo il tempo di fine cottura dell'ultimo cibo dal tempo di fine cottura del primo è indicativo di diversi fattori esecutivi (Pishdadian S, et.al,2020), tra cui la capacità di pianificazione globale, la memoria prospettica e la memoria di lavoro; un punteggio più basso indica una maggiore capacità di tenere conto dei diversi tempi di cottura di ogni alimento, rappresentando la capacità di assicurare che tutti gli alimenti siano pronti nello stesso momento (Craik & Bialystok, 2006).

Uno studio condotto da Pishdadian S et.al nel 2020 su pazienti affetti da schizofrenia cronica e a soggetti non psichiatrici, si è posto come obiettivo quello di valutare se il BT migliora la previsione dell'outcome funzionale rispetto alle misure standard di abilità intellettuale generale, percezione delle relazioni, abilità di vita e gravità dei sintomi nei soggetti con schizofrenia. Ciò che è emerso è che la proporzione di varianza spiegata è migliorata significativamente quando i punteggi del BT sono stati aggiunti a un modello contenente misure cliniche (Brief Psychiatric Rating Scale), sociali (Relationships Across Domains), intellettuali (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) e di abilità di vita (Canadian Objective Assessment of Life Skills). Dunque, i risultati suggeriscono che il Breakfast Test cattura in modo adeguato il funzionamento esecutivo complesso, migliora la previsione della disabilità nei pazienti con schizofrenia e ha potenziali applicazioni di valutazione (Pishdadian S, et.al,2020).

8. TRATTAMENTO E EFFETTO DEI FARMACI SULLE FUNZIONI COGNITIVE

La schizofrenia è una patologia estremamente complessa, motivo per cui non esistono dei farmaci specifici che possano effettivamente curare questa patologia. Difatti, il trattamento farmacologico che viene intrapreso con questa patologia di pazienti è finalizzato alla riduzione dei sintomi. A tale scopo, i farmaci prevalentemente somministrati ai pazienti sono gli antipsicotici.

Gli antipsicotici attualmente disponibili trattano per lo più i sintomi positivi della schizofrenia (Correll CU.,2020).

I farmaci neurolettici sono il caposaldo della terapia delle psicosi, le quali, essendo malattie con un substrato organico cerebrale, necessitano di antagonisti specifici delle alterazioni metaboliche e interneuronali nel sistema nervoso centrale. Nonostante il loro effetto anche sedativo, i neurolettici non vengono somministrati per sedare il paziente, bensì per controllare i disturbi del comportamento e dell'ideazione, pur riducendo l'agitazione e l'aggressività (Treccani, Dizionario di Medicina 2010).

I neurolettici si dividono in: antipsicotici tipici e atipici.

8.1. Antipsicotici tipici o di prima generazione

Gli antipsicotici tipici, denominati anche “anti-schizofrenici” o tranquillanti maggiori sono una classe di psicofarmaci sviluppati a partire dal 1950 e esercitano la loro azione prevalentemente a livello del sistema dopaminergico, limitando l'attività in eccesso della dopamina, grazie a un meccanismo di antagonismo per il recettore D2, a livello delle vie mesolimbica e mesocorticale; tuttavia, questi farmaci hanno un effetto anche a livello del recettore serotoninergico 5-HT₂.

Gli antipsicotici tipici hanno la caratteristica di essere degli antagonisti multi-recettoriali:

- Il blocco dei recettori D2 e 5-HT₂ hanno un effetto antipsicotico, dunque migliorano le funzioni cerebrali relative alla struttura del pensiero, al comportamento bizzarro, che risulta attenuato avvicinando il paziente alla condizione di soggetto sano.
- Il blocco dei recettori α_1 per la noradrenalina e H₁ per l'istamina hanno un effetto sedativo sui pazienti. In generale un soggetto sedato è meno responsivo alle stimolazioni esogene ed endogene.

- Il blocco dei recettori M_1 a per l'acetilcolina, può portare ad agitazione, confusione, sedazione e amnesia. L'acetilcolina è un neurotrasmettitore fortemente implicato nelle funzioni cognitive relative alla memoria, all'orientamento spazio-temporale
- Il blocco dei recettori D_1 porta a un incremento dei sintomi negativi causando una sorta di iperfrontalità.

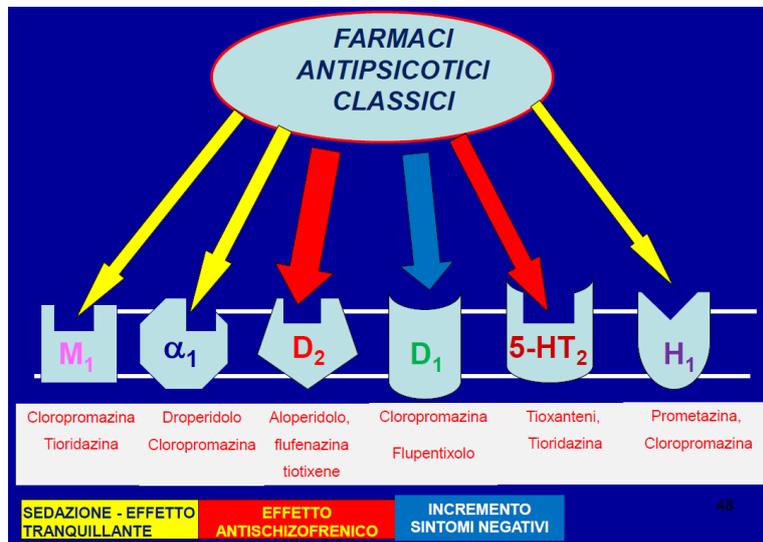


Figura 8: Classificazione degli antipsicotici tipici e della loro azione.

Esistono diverse classi di antipsicotici di prima generazione, di cui la prima a essere scoperta negli anni '50 è stata quella delle fenotiazine, ovvero un gruppo di composti organici aventi proprietà antipsicotiche e antistaminiche e di cui fanno parte una serie di molecole, tra cui la clorpromazina, il primo farmaco efficace e selettivo utilizzato per via orale nella schizofrenia (G.Bioggio,2006). L'azione di questo medicinale a livello dei recettori dopaminergici e la capacità di modificare la funzione dei neuroni dopaminergici legandosi ai recettori centrali D_2 della dopamina è stata dimostrata successivamente negli anni '70 da Snyder e Greengard (Tamminga CA,2005). La scoperta della clorpromazina ha portato negli anni successivi alla sintesi di altri neurolettici di differente profilo chimico (G.Bioggio,2006). Tra questi farmaci vi sono i tioxatani e i butiferroni, dei quali l'aloiperidolo rappresenta uno dei più efficaci e utilizzati, nonché tra i più potenti antipsicotici capaci di interagire con i recettori D_2 (G.Bioggio,2006).

Sebbene abbiano differente potenza a livello recettoriale, clorpromazina e aloperidolo sono capaci di migliorare parzialmente, ma con grande efficacia, i sintomi positivi della schizofrenia e di indurre simili effetti collaterali.

Gli studi di Snyder hanno infatti dimostrato che vi è una stretta correlazione tra le dosi terapeutiche di questi farmaci e la loro affinità per i recettori D2 (G.Bioggio,2006). Questi dati ottenuti in vitro hanno avuto una conferma più recente con gli studi in vivo (PET – SPECT), i quali hanno evidenziato l'importanza cruciale dell'occupazione dei recettori D2 corticali e striatali per ottenere rispettivamente sia l'effetto antipsicotico che gli effetti extrapiramidali (Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA,2005) Entrambi questi farmaci sono invece meno efficaci nel migliorare gli effetti negativi e non inducono significativo miglioramento delle funzioni cognitive.

Classe	Composti	Azione bloccante D2	Attività antistaminica	Effetto sedativo	Attività endocrina ed anticolinergica
FENOTIAZINE ALIFATICHE	clorpromazina				
	levomeprozina	++	+++	+++	++
	promazina				
FENOTIAZINE PIPERIDINICHE	tioridazina	+	+++	+++	++
	propericiazina				
FENOTIAZINE PIPERAZINICHE	flufenazina				
	trifluoperazina	+++	+	+	+
	perfenazina				
BUTIRROFERRONI	aloperidolo				
	bromperidolo				
	droperidolo	+++	+	+	+
	pipamperone				
	trifluoperidolo				
DIFENILBUTIL-PIPERIDINE	pimozide	+	+	+	+

Figura 9: Classificazione degli antipsicotici di prima generazione

Fonte: slide lezioni Professor Poli, Università degli Studi di Parma

Per quanto riguarda la risposta alla terapia antipsicotica, nei primi giorni di somministrazione del farmaco il paziente subisce un effetto di tipo sedativo. Tuttavia, la risposta può essere variabile, nonostante tipicamente si assista a una risposta terapeutica dopo circa una settimana di trattamento. La piena efficacia terapeutica si manifesta durante le prime 6 settimane di somministrazione dei farmaci. Tuttavia, la risposta non risulta sempre presente o costante.

Risposta alla terapia antipsicotica

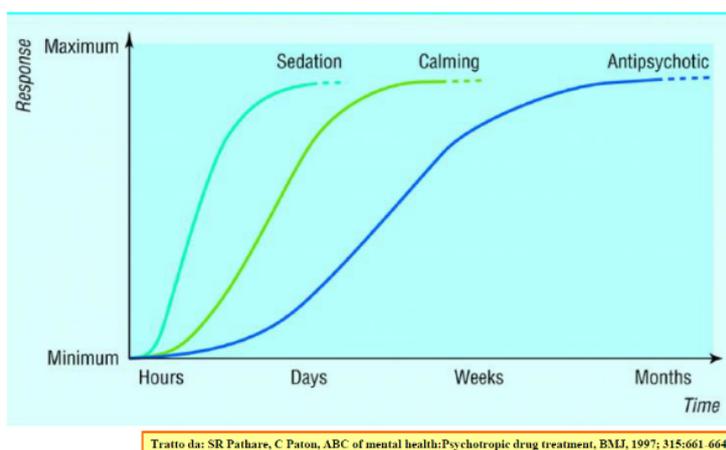


Figura 10: Risposta alla terapia antipsicotica.

(SR.Pathare, C.Paton, 1997).

Il grafico mostra, in ordine temporale, la risposta alla terapia antipsicotica: nelle prime ore dopo l'assunzione del farmaco emerge un effetto di sedazione del paziente, mentre nei primi giorni si nota un'azione calmante del farmaco, infine il reale effetto antipsicotico risulta visibile sul lungo termine nel paziente.

Tuttavia, l'effetto di miglioramento indotto dai neurolettici è limitato ai sintomi positivi e associato a pesanti effetti collaterali sia a livello centrale che periferico. Difatti, questi farmaci non sono in grado di discriminare i recettori della dopamina presenti nella corteccia frontale da quelli dell'area limbica o dei gangli della base e questo porta a un miglioramento dei sintomi positivi associati alla schizofrenia (G.Bioggio,2006), ma allo stesso tempo inducono degli effetti extrapiramidali Parkinson-simili, come tremore e rigidità e alterato controllo del movimento, che può evolvere in distonia e determinare discinesie, oltre che iperprolattinemia, alterata regolazione termica.

8.2 Antipsicotici atipici

L'introduzione nella pratica clinica degli antipsicotici di nuova generazione o "antipsicotici atipici" ha consentito un enorme salto di qualità nel trattamento della schizofrenia rispetto ai classici neurolettici ed ha inoltre reso disponibili numerose molecole capaci di svelare nuovi e sconosciuti meccanismi neurochimici e molecolari strettamente associati alla fisiopatologia di questa patologia (Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA,2005).

Infatti, i farmaci di seconda generazione hanno la caratteristica di agire sia sui sintomi positivi che su quelli negativi e non inducono effetti collaterali come sintomi extrapiramidali.

Dal punto di vista neurochimico le molecole di questi farmaci sono completamente differenti rispetto a quelle degli antipsicotici di prima generazione. Difatti, gli atipici, non sono multirecettoriali, ma bloccano selettivamente delle sottopopolazioni specifiche di D₂ e in particolar modo di 5HT_{2A} per la serotonina, spiegando in questo modo il loro maggior effetto sui sintomi negativi, cognitivi e la minor incidenza di sintomi extrapiramidali (G.Bioggio,2006).

Questo meccanismo differenzia in modo netto l'azione di queste molecole da quella dei classici neurolettici. In particolare, la scarsa affinità degli atipici per i recettori dopaminergici a livello striatale e la loro elevata affinità per i recettori dopaminergici nelle aree corticale e limbica conferiscono a questi farmaci la peculiare proprietà di avere un'azione molto blanda a livello dei gangli della base e una significativa azione positiva a livello delle sinapsi dopaminergiche corticali e limbiche (G. Bioggio,2006).

Esistono due classi principali di antipsicotici atipici: le dibenzodiazepine e i benzisossazolici. Nella prima categoria troviamo la Clozapina, somministrata anche ai pazienti farmaco resistenti, l'Olanzapina e la Queitapina, mentre nella seconda il Risperidone, l'Ocaperidone, il Ziprasidone, il Paliperidone e l'Iloperidone.

Studi clinici svolti utilizzando la tomografia a emissione di positroni (PET) hanno dimostrato che l'assunzione di dosi terapeutiche di dibenzodiazepine, occupano più dell'80% dei recettori 5HT_{2A} nella corteccia cerebrale (Farde L, Nordstrom AL, Diesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedval G,1992). Tuttavia, questo meccanismo di occupazione recettoriale non sembra essere in grado di ridurre o antagonizzare gli effetti extrapiramidali indotti dai neurolettici o di dosi sovramassimali di antipsicotici atipici. La marcata efficacia clinica degli antipsicotici atipici sui sintomi negativi e cognitivi è stata messa in luce da alcuni studi di brain imaging svolti sfruttando la PET. Questi hanno dimostrato che nei pazienti che soffrono di schizofrenia i farmaci atipici si legano tipicamente ad un numero elevato di recettori D₂ a livello corticale e limbico, ma a un ridotto numero di recettori D₂ a livello striatale.

Gli antipsicotici atipici hanno la peculiarità di modificare la funzione dei neuroni serotoninergici per mezzo di meccanismi diretti e indiretti che coinvolgono anche la loro capacità di modulare la funzioni dei neuroni GABAergici e glutammatergici, conferendo a questi farmaci la capacità di migliorare il trofismo neuronale, la neurogenesi, e più

generalmente, la possibilità di normalizzare, almeno parzialmente il trofismo neuronale e la plasticità neuronale (G.Bioggio,2006).

Un'altra evidenza basata sui recettori della dopamina presenti a livello presinaptico, nella terminazione delle fibre mesocorticali e mesolimbiche, che hanno un ruolo cruciale nel controllare il release di questo neurotrasmettitore, ha portato allo sviluppo di molecole capaci di interagire selettivamente con questi recettori presinaptici e quindi ridurre la funzione dopaminergica con un'azione differente da quella dei neurolettici (Tamminga CA,2005). Difatti, è stato dimostrato che la trasmissione dopaminergica viene ridotta drasticamente quando i recettori presinaptici vengono attivati farmacologicamente. Questi risultati hanno portato alla conclusione che per ottenere dei farmaci potenzialmente attivi nelle psicosi e capaci di ridurre la funzione dei neuroni dopaminergici sono necessarie delle molecole attive a livello dei recettori presinaptici, e quindi in grado di indurre la ricaptazione della dopamina, ma prive di attività a livello dei recettori post sinaptici (G.Bioggio,2006). Inoltre, queste molecole devono avere un'elevata affinità, ma una ridottissima attività intrinseca sui recettori presinaptici di D₂ in modo da non portare a una desensitizzazione recettoriale, in modo da essere efficaci non solo nei trattamenti acuti o subacuti, ma anche nei cronici.

L'aripiprazolo, farmaco sviluppato in Giappone, è il capostipite di questi farmaci approvato per la terapia della schizofrenia sia negli USA che in Europa (Tamminga CA,2005).

Questo farmaco è stato approvato dalla Commissione Europea nel Novembre del 2013 come primo agonista parziale della dopamina D₂ disponibile in una formulazione a lunga durata d'azione per il trattamento della schizofrenia (ABILIFY MANTENA; European Medicines Agency).

Tuttavia, il meccanismo d'azione dell'aripiprazolo non è ancora del tutto chiaro. Si presume che la sua azione antipsicotica sia il risultato di un'azione di agonismo parziale dei recettori della dopamina D₂ e della serotonina 5HT_{1A}, combinata con un parziale antagonismo dei recettori 5HT_{2A} della serotonina (Abilify Package Insert; Otsuka Pharmaceutical Company, 2020). Come agonista dopaminergico parziale di D₂ e antagonista 5HT_{2A}, l'aripiprazolo diminuisce la neurotrasmissione mediata dalla dopamina nelle aree di attività iperdopaminergica, come il sistema mesolimbico e questo produce l'effetto antipsicotico, mentre dall'altra parte aumenta la neurotrasmissione mediata dalla dopamina nelle aree di attività ipodopaminergica, come i sistemi nigrostriatale e mesocorticale, diminuendo così il rischio di EPS, ovvero i movimenti muscolari involontari e avendo in questo modo la possibilità

di migliorare i sintomi negativi e i deficit cognitivi nella schizofrenia (DeLeon A, Patel NC, Crismon ML.,2004). L'agonismo parziale 5HT₁ è stato putativamente associato ad un effetto ansiolitico(Millan MJ,2003).

Le formulazioni orali e iniettabili a lunga durata di questo farmaco si sono dimostrate efficaci nel trattamento della schizofrenia sia per le fasi acute di malattia, sia per la prevenzione delle ricadute (Preda A, Shapiro BB.,2020).

Dal punto di vista dell'applicazione clinica l'efficacia dell'aripiprazolo orale nelle esacerbazioni acute della schizofrenia è stata stabilita da una serie di studi controllati con placebo della durata di quattro-sei settimane, a dosaggi di 10-30 mg/die (Preda A, Shapiro BB.,2020). I miglioramenti nei punteggi psicometrici standard sono stati osservati dopo una settimana di trattamento (Luedecke D, Schöttle D, Karow A, et al.,2015).

Uno studio di 52 settimane di trattamento in fase acuta ha dimostrato la superiorità dell'aripiprazolo 30 mg/die rispetto all'aloiperidolo 10 mg/die, misurando i tassi di risposta globale e i punteggi dei sintomi negativi (Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al,2003).

L'efficacia nella prevenzione delle ricadute tra i pazienti stabili con schizofrenia è stata stabilita da uno studio multicentrico randomizzato e controllato (RCT) della durata di 26 settimane, che ha riportato un significativo meno ricadute e un aumento del tempo alla ricaduta con aripiprazolo orale 15 mg/die rispetto al placebo (Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al.,2003). Ulteriori dati aggiuntivi provenienti da RCT a breve termine suggeriscono che l'aripiprazolo orale può essere efficace nei pazienti schizofrenici resistenti al trattamento con clozapina, in particolare per quanto riguarda i sintomi positivi e negativi (Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al.,2011).

Tuttavia, gli antipsicotici atipici, come l'aripiprazolo, mostrano una serie di effetti collaterali, come aumento di peso, agitazione, ansia, mal di testa, e una maggior probabilità rispetto ai soggetti placebo di controllo di andare incontro a sintomi extrapiramidali.

Nel caso specifico dell'aripiprazolo, in uno studio condotto nel 2003 da Marder Sr et.al, si è visto che soggetti ricoverati per un'esacerbazione acuta di schizofrenia a cui venivano somministrati dosi di aripiprazolo comprese tra 2 e 30 mg/die mostrano effetti collaterali, di cui i più comuni erano: cefalea (31,7%), agitazione (31,0%), ansia (25,1%) e insonnia (24,1%), anche se ,tuttavia, l'incidenza di questi sintomi era paragonabile a quella presente nel gruppo trattato con il placebo. Inoltre, in uno studio clinico controllato randomizzato multicentrico della durata di 52 settimane, condotto da Kasper S et,al nel 2003 su pazienti schizofrenici è emerso che l'assunzione di 30mg/die di aripiprazolo porta i pazienti ad avere una variazione media del peso di +1,05kg.

8.3 Effetti dei farmaci antipsicotici a livello cognitivo

I deficit cognitivi sono uno degli elementi cardine della schizofrenia e si osservano in circa l'80% dei pazienti, ma l'impatto dei farmaci antipsicotici sulla cognizione rimane tutt'oggi controverso.

Poiché il deterioramento cognitivo è strettamente correlato agli esiti funzionali rispetto ad altri sintomi (Baune & Malhi, 2015; Green, 2016; Wu et al., 2015), il potenziamento cognitivo è considerato un componente importante nel trattamento della schizofrenia.

Studi recenti hanno dimostrato che i farmaci antipsicotici possono influire sulle prestazioni cognitive di questi pazienti (Albert et al., 2019). In particolare uno studio condotto da Albert et al. nel 2019 ha rilevato che i pazienti con diagnosi di schizofrenia migliorano nella maggior parte dei domini cognitivi nel corso del tempo; inoltre nei soggetti che interrompono l'assunzione di farmaci non sembra esserci alcun segno di deterioramento cognitivo, al contrario sembrano migliorare rispetto a coloro che continuano ad assumere farmaci soprattutto per quanto riguarda il Token Motor Task, sul dominio della velocità di elaborazione e sulla cognizione globale.

Tuttavia, la decisione di interrompere le cure a base di antipsicotici, deve essere soppesata rispetto alle possibili conseguenze di una ricaduta psicotica.

In generale, gli antipsicotici tipici sono associati a una riduzione della memoria di lavoro, della velocità di elaborazione e della funzione motoria, probabilmente a causa dell'elevata affinità della colina per i sistemi recettoriali colinergici e istaminici (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2010). Questo effetto antagonista colinergico è anche associato a una riduzione della memoria a breve termine, semantica, di lavoro e funzioni esecutive (Hill et al., 2010). Tuttavia, non è chiaro se questi effetti negativi degli antipsicotici di prima generazione sulla cognizione siano legati agli effetti collaterali extrapiramidali, alle dosi del farmaco o agli effetti combinati degli anticolinergici (Woodward, Jayathilake, & Meltzer, 2007).

Nonostante, gli effetti della clozapina sui sintomi positivi siano innegabili, i suoi effetti sulle funzioni cognitive rimangono controversi ((Dong R, Yuan L, Yang Y, Du XD, Jia Q, Dillon BA, Yu L, Zhang XY, 2020). La proprietà della clozapina di essere un'antagonista del 5HT₆ può promuovere la cognizione attraverso la regolazione della trasmissione dopaminergica nella corteccia frontale e l'aumento dell'attività colinergica nell'ippocampo (Lameh et al., 2007). Tuttavia, gli effetti della clozapina sulla cognizione sono variabili da uno studio all'altro, danno risultati incoerenti per quanto riguarda il miglioramento, la compromissione e l'assenza di effetto (Verdoux et al., 2019).

Alcuni ricercatori hanno cercato di spiegare l'incoerenza di questi risultati sfruttando le proprietà farmaco dinamiche della N- Desmetilclozapina (NDMC), la quale ha un effetto opposto rispetto alla clozapina sul sistema colinergico. Difatti, la clozapina è un'antagonista dei recettori M1, M3 e M5 e dovrebbe peggiorare la cognizione, mentre l'NDMC è un agonista parziale degli stessi recettori e dovrebbe migliorare la cognizione (Rajji et al., 2015). Le evidenze dimostrano che le proprietà intrinseche anticolinergiche dei farmaci antipsicotici possono migliorare o compromettere le prestazioni cognitive in ambiti quali quello della memoria (Terry & Mahadik, 2007).

Un altro antipsicotico atipico è il risperidone, il quale è affine al recettore D₂ e la sua latenza di dissociazione è superiore a quella di altri farmaci atipici. Queste due caratteristiche possono rendere le proprietà di questo psicofarmaco atipico molto simili a quelle degli antipsicotici tipici nel trattamento di pazienti affetti da schizofrenia (Zhang et al., 2012). Alcuni studi hanno dimostrato che il risperidone non ha un'apparente affinità per i recettori muscarinici M1 e M5 e sembra migliorare la memoria dei pazienti affetti da schizofrenia, mentre la clozapina può avere un effetto negativo per quanto riguarda le funzioni mnestiche, ma alcuni studi hanno dimostrato che ha un effetto maggiore sulle funzioni linguistiche rispetto al risperidone (Dong R, Yuan L, Yang Y, Du XD, Jia Q, Dillon BA, Yu L, Zhang XY, 2020)

Tuttavia, è necessario esplorare le differenze nelle funzioni cognitive nei pazienti con schizofrenia cronica trattati con clozapina, risperidone e antipsicotici tipici ((Dong R et.al, 2020).

Uno studio condotto da Rui Dong et.al nel 2020 ha esaminato l'effetto a lungo termine dell'assunzione di diversi tipi di antipsicotici sui deficit cognitivi su 609 pazienti di età compresa tra i 18 e i 76 anni, affetti da schizofrenia in linea con i criteri del DSM-V per la patologia (Dong R et.al, 2020). Di questi soggetti 318 assumevano clozapina, 125 risperidone, e i restanti 166 antipsicotici tipici. Vi era inoltre un gruppo di controllo composto da 399 soggetti sani. I soggetti sono stati prima valutati con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) per valutare la condizione dei pazienti per quanto riguarda i sintomi positivi, negativi e la psicopatologia generale (Dong R et.al, 2020). Successivamente sono stati sottoposti alla batteria RBANS comprendente 12 subtest che misurano i cinque domini cognitivi dei partecipanti: memoria immediata (composta da compiti di apprendimento di elenchi e di memoria di storie), visuo-spaziale/costruttiva (compiti di copia grafica e orientamento delle linee), linguaggio (compiti di denominazione di immagini e fluidità semantica), attenzione (compiti di codifica e span digitale) e memoria ritardata (compiti di richiamo di liste e storie) (Dong R et.al, 2020).

Ciò che è emerso è che tutti e tre i gruppi di pazienti con schizofrenia hanno ottenuto punteggi più bassi rispetto ai controlli nel punteggio totale e nei punteggi di memoria immediata, linguaggio, attenzione e memoria ritardata (Dong R et.al,2020). Tuttavia, i pazienti che hanno assunto la clozapina hanno ottenuto punteggi significativamente più alti nel linguaggio, rispetto a quelli che hanno usato il risperidone (Dong R et.al,2020). D'altra parte i soggetti che assumevano antipsicotici tipici hanno ricevuto punteggi più alti nell'indice della memoria immediata (Dong R et.al,2020).

Questi risultati suggeriscono che la clozapina e il risperidone possono avere un effetto sulla memoria immediata e ritardata nei pazienti, rispetto agli antipsicotici tipici (Han, M et.al,2015). Il meccanismo di azione di questi tre farmaci può spiegare questi risultati; difatti l'acetilcolina, insieme ai sistemi colinergici è strettamente correlata alla memoria (Haense, C et.al,2012). La sopravvivenza e la funzione dei neuroni colinergici dei mammiferi adulti, in particolare di quelli proiettati dal prosencefalo basale alla corteccia cerebrale e all'ippocampo, dipendono dal fattore di crescita nervoso (Counts,S.E et,al 2005). I farmaci con proprietà anticolinergiche, come gli antipsicotici tipici , hanno un effetto dannoso sulla memoria, mentre i recettori nicotinici dell'acetilcolina sono importanti substrati neurobiologici per la memoria (Park, Bae, Choi, Kang, & Kim, 2001). Un altro dato rilevante è che la clozapina, grazie alla sua forte attività anticolinergica, sembra essere più efficace nel migliorare la velocità di elaborazione e le funzioni esecutive dei pazienti. Quando prendiamo in considerazione l'effetto dei farmaci colinergici sulla funzione esecutiva, è importante specificare che gli inibitori della colinesterasi hanno dimostrato di migliorare in modo significativo la pianificazione e l'attenzione, due funzioni fondamentali per un buon funzionamento cognitivo (Sarter, Givens, & Bruno, 2001). Inoltre, vi sono delle evidenze che dimostrano come il sistema noradrenergico agisce in modo diretto sulle funzioni prefrontali, cognitive ed esecutive, grazie alle proiezioni che dal locus ceruleus arrivano alla corteccia prefrontale (Stip, Chouinard, & Boulay, 2005). Studi svolti sul modello animale e studi clinici hanno dimostrato che un trattamento a lungo termine con risperidone porta a una maggiore riduzione dei livelli di noradrenalina (NE) nella corteccia prefrontale, e a un aumento dei livelli plasmatici di NE rispetto alla clozapina.

9. RIABILITAZIONE COGNITIVA DELLA SCHIZOFRENIA

La riabilitazione cognitiva è un trattamento non farmacologico che si pone come obiettivo l'apprendimento di strategie compensatorie e lo sfruttamento delle abilità residue dei pazienti allo scopo di contrastare il decorso degenerativo della patologia.

Tra le tecniche fin ora sviluppate in particolare ne vengono utilizzate tre:

- La Terapia Psicologica Integrata (IPT)
- La Terapia di Rimedio Cognitivo (CRT)
- Cogpack

La IPT (Brenner, et al.1997) è un intervento riabilitativo di gruppo rivolto a soggetti che soffrono di schizofrenia e di disturbi dello spettro schizofrenico, che riconosce in particolar modo la centralità del deficit cognitivo nella determinazione della disabilità, intesa come compromissione a livello globale di funzionamento (Neuchterlein et.al 2012).

La Terapia Psicologica Integrata, appartiene alla seconda generazione di programmi di formazione sulle abilità sociali ed è composta da 6 moduli che possono essere attuati separatamente o in modo articolato. Ad esempio in uno studio condotto da V. Pomini nel 2004, il trattamento iniziava con una prima fase di recupero cognitivo focalizzata sull'attenzione selettiva, la memoria, il ragionamento logico, la percezione e le abilità comunicative, seguita da una fase di training delle abilità sociali, della gestione delle emozioni e della risoluzione di problemi interpersonali. Ciò che emerge dall'utilizzo di questa terapia in svariati studi è che l'IPT è un interessante contributo terapeutico per la pratica riabilitativa nei pazienti schizofrenici (Pomini V. 2004).

Per quanto riguarda la CRT, essa può essere definita come una metodica utile per affrontare i deficit cognitivi e aumentare la flessibilità cognitiva. L'obiettivo principale di questa tipologia di intervento clinico è quello di diminuire la rigidità del pensiero, migliorare le funzioni attentive e i processi inibitori legati a comportamenti impulsivi (<https://neomesia.com/cognitive-remediation-therapy#:~:text=La%20Cognitive%20Remediation%20Therapy%20%C3%A8,inibitori%20legati%20ai%20comportamenti%20impulsivi.>)

Studi di neuroimaging suggeriscono che la CRT porta alla neuroplasticità nella schizofrenia cronica, inoltre uno studio condotto da Bellani et.al nel 2019 ha dimostrato un effetto protettivo della CR sul volume della materia grigia in alcune regioni mediali-temporali (ad esempio: ippocampo, paraippocampo e amigdala) e talamiche, mentre si è visto che i cambiamenti

funzionali in relazione alla terapia interessano soprattutto la corteccia prefrontale dorsolaterale e quella insulare, entrambe associate a miglioramenti nelle prestazioni cognitive e nella regolazione delle emozioni (Bellani M et.al 2019). Nel complesso, la CRT nella schizofrenia precoce sembra essere associata ad adattamenti neurali allocati soprattutto nelle regioni prefrontali e limbiche. Tuttavia, sono necessari futuri studi longitudinali per chiarire se gli effetti positivi del training cognitivo persistono nel tempo. Potrebbe anche essere interessante indagare se l'applicazione della CRT nella fase iniziale rispetto a quella tardiva della malattia possa portare a benefici incrementali (Bellani M et.al 2019).

Infine, il Cogpack è un software utilizzato per la riabilitazione cognitiva della schizofrenia che va a integrare gli interventi strutturati di gruppo. Gli esercizi del Cogpack sono svariati e toccano diversi domini cognitivi come: abilità visuomotorie, vigilanza, linguaggio, memoria, abilità quotidiane e orientamento. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di questa tipologia di training nel migliorare le funzioni esecutive, la velocità di processamento delle informazioni, l'apprendimento e la fluency verbale (<http://www.trip-aq.it/training-cognitivo-cogpack/>).

Un altro ambito interessante è quello della tele-Neuropsicologia (t-NPS), che sfrutta la teleriabilitazione, ovvero l'utilizzo di tecnologie informatiche a casa e nell'ambiente di vita del paziente per la riabilitazione, senza che lo specialista sia fisicamente presente. L'accesso a tali tecnologie può avvenire attraverso il pc o il telefono, digitando sulla tastiera o parlando in linea con lo specialista, fino ad arrivare a metodiche che implicano la realtà virtuale (<https://www.psy.it/wp-content/uploads/2020/04/Riflessioni-sulla-teleriabilitazione-neuropsicologica-durante-lemergenza-Covid-19.pdf>).

La telemedicina, in generale, offre la possibilità di facilitare l'accesso a servizi specialistici, come la neuropsicologia, in particolar modo a soggetti più anziani (Appleman ER et al.2021).

10. CONCLUSIONI

Questo elaborato, tramite l'utilizzo della revisione della letteratura scientifica, ha approfondito il tema della schizofrenia, una patologia multigenica debilitante caratterizzata da sintomi psicotici cronici e da compromissione sociale e di cui l'eziologia è tutt'oggi ancora dibattuta. Gli studi citati hanno consentito di mettere in luce svariate sfaccettature della malattia, in particolar modo i disturbi neuropsicologici e i deficit cognitivi, definiti come sintomi core della schizofrenia, i quali hanno un forte impatto sul funzionamento del paziente e sul decorso della malattia.

Tramite la somministrazione di alcune scale per *l'assessment* neuropsicologico è possibile valutare il livello di *impairment* cognitivo del paziente e le aree funzionali maggiormente inficcate in modo da stabilire un percorso personalizzato basato sull'assunzione mirata di farmaci antipsicotici e training cognitivo.

BIBLIOGRAFIA

Abilify Package Insert; Otsuka Pharmaceutical Company. 2020.

Albert, N., Randers, L., Allott, K., Jensen, H. D., Melau, M., Hjorthoj, C., & Nordentoft, M. (2019). Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial. *Psychological Medicine*, 49(7), 1138–1147.

Alessandra Cirincione, Madre schizofrenogena e stato assistenziale: quali punti in comune?, 2017

American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Quinta edizione. DSM-5. Raffaello Cortina, Milano.

Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. II. Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry*. 1979 Nov;36(12):1325-30. doi: 10.1001/archpsyc.1979.01780120055007. PMID: 496552.

Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. II. Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry*. 1979 Nov;36(12):1325-30. doi: 10.1001/archpsyc.1979.01780120055007. PMID: 496552.

Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29– 52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>

Ansari-Lari M., Zendeboodi Z., Masoudian M., Mohammadi F. Additive effect of glutathione S-transferase T1 active genotype and infection with *Toxoplasma gondii* for increasing the risk of schizophrenia. *Nord. J. Psychiatry*. 2021;75:275–280.

Appleman ER, O'Connor MK, Boucher SJ, Rostami R, Sullivan SK, Migliorini R, Kraft M. Teleneuropsychology clinic development and patient satisfaction. *Clin Neuropsychol*. 2021 May;35(4):819-837. doi: 10.1080/13854046.2020.1871515. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33504268.

Arias-Carrión et al., 2014

Avramopoulos D., Pearce B.D., McGrath J., Wolyniec P., Wang R., Eckart N., Hatzimanolis A., Goes F.S., Nestadt G., Mullen J., et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: A genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS ONE*. 2015;10:e0116696.

Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, **63**, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>

Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010; 67(4): 416–421.

Bamne M., Wood J., Chowdari K., Watson A.M., Celik C., Mansour H., Klei L., Gur R.C., Bradford L.D., Calkins M.E., et al. Evaluation of HLA polymorphisms in relation to schizophrenia risk and infectious exposure. *Schizophr. Bull.* 2012;38:1149–1154

Bär, K.-J., de la Cruz, F., Schumann, A., Koehler, S., Sauer, H., Critchley, H., & Wagner, G. (2016). Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *NeuroImage*, **134**, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.071>

Bär, K.-J., de la Cruz, F., Schumann, A., Koehler, S., Sauer, H., Critchley, H., & Wagner, G. (2016). Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *NeuroImage*, **134**, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.071>

Barch DM, Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *The American journal of psychiatry* 2007; 164(7): 1090–1098.

Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014 Oct;159(1):62-9. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.049. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25178803.

- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(Suppl. 2), 41–55.
- Baxter D, Appleby L. Case register study of suicide risk in mental disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 322– 326.
- Beauchamp, G. & Gagnon, A. Influence of diagnostic classification on gender ratio in schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 1017–1022 (2004).
- Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015 Jan;172(1):1-23. doi: 10.1111/bph.12906. PMID: 25671228; PMCID: PMC4280963.
- Beaulieu, C., Does, M.D., Snyder, R.E., Allen, P.S., 1996. Changes in water diffusion due to Wallerian degeneration in peripheral nerve. *Magn. Reson. Med.* 36, 627–631.
- Bellani M, Ricciardi C, Rossetti MG, Zovetti N, Perlini C, Brambilla P. Cognitive remediation in schizophrenia: the earlier the better? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019 Sep 26;29:e57. doi: 10.1017/S2045796019000532. PMID: 31556864; PMCID: PMC8061237.
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A., Poletti, S., Radaelli, D., Riccaboni, R., Scotti, G., Smeraldi, E., 2009. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 114 (1), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.021>.
- Biedermann F, Fleischhacker WW. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr.* 2016 Aug;21(4):349-54. doi: 10.1017/S1092852916000316. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27418328.
- Bioque M, Mas S, Costanzo M.C, Cabrera B, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, Rodriguez-Toscano E, Corripio I, Vieta E, Baeza I, et al. Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019;29:786–794

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia bulletin* 2010; 36(1): 36–42.

Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015 Jan;45(1):1-9. doi: 10.1017/S0033291714001263. Epub 2014 May 30. PMID: 25065902.

Bouret, S. & Sara, S. J. (2005). Network reset: A simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences*, **28**(11), 574– 582.

Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I, Öngür D, Seidman LJ, Schmahmann JD, Eack SM, Keshavan MS, Pascual-Leone A, Halko MA. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019 Jul 1;176(7):512-520. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18040429. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30696271; PMCID: PMC6760327.

Braver, T. S. & Ruge, H. (2006). In R. Cabeza, & A. Kingstone (Eds.), *Functional neuroimaging of executive functions*. MIT Press.

Brown, A. S. & Derkits, E. J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry* 167, 261–80 (2010)

Brenner HD, Roder W, Hodel B et al (1997). *Terapia psicologica integrata: programma strutturato per la riabilitazione del paziente schizofrenico* (traduzione e adattamento a cura di Antonio Vita).

Buck B, Browne J, Gagen EC, Penn DL. Hostile attribution bias in schizophrenia-spectrum disorders: narrative review of the literature and persisting questions. *J Ment Health*. 2020 Mar 31:1-18. doi: 10.1080/09638237.2020.1739240. Epub ahead of print. PMID: 32228272.

Buck B, Browne J, Gagen EC, Penn DL. Hostile attribution bias in schizophrenia-spectrum disorders: narrative review of the literature and persisting questions. *J Ment Health*. 2020 Mar 31:1-18. doi: 10.1080/09638237.2020.1739240. Epub ahead of print. PMID: 32228272.

Buonocore, M., Bosia, M., Cavallaro, R. (2013). Valutazioni del funzionamento cognitivo “trasferibili” alla pratica clinica: le scale BACS e SCoRS. In: Vita, A. (eds) La riabilitazione cognitiva della schizofrenia. Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2802-9_6

Burton SC. Strategie per migliorare l'aderenza agli antipsicotici di seconda generazione nei pazienti con schizofrenia aumentando la facilità d'uso. *J Psychiatr Pract* (2005) **11** :369–78. doi:10.1097/00131746-200511000-00003

C, Okal D, Sevilla G, Jones WS, et al. The language profile of formal thought disorder. *NPJ Schizophr* 2018; 4:18.

C, Okal D, Sevilla G, Jones WS, et al. The language profile of formal thought disorder. *NPJ Schizophr* 2018; 4:18.

Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TG, Karlsgodt K, Cohen MS et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 2005; 62(10): 1071–1080.

Castle, D., Sham, P. & Murray, R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 33, 179–183 (1998).

Catani M, Craig MC, Forkel SJ, et al. Altered integrity of perisylvian language pathways in schizophrenia: relationship to auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2011; 70:1143–1150

Chen EY, Hui CL, Dunn EL, Miao MY, Yeung WS, Wong CK, et al. Uno studio longitudinale prospettico di 3 anni sui predittori cognitivi di ricaduta nei pazienti schizofrenici al primo episodio. *Schizophr Res* (2005) **77** :99–104. doi:10.1016/j.schres.2005.02.020

Chr Kyziridis, T. Notes on the History of Schizophrenia. *Ger. J. Psychiatry* ·

Christian Barabato, Enciclopedia Treccani, Dizionario di Medicina 2010. https://www.treccani.it/enciclopedia/neuropsichiatria-le-basi-biologiche-delle-malattie-mentali_%28Dizionario-di-Medicina%29/

Christopher D. Frith, *Neuropsicologia cognitiva della schizofrenia*, 1995, ristampa 2022

Cohen AS, Mitchell KR, Elveva°g B. What do we really know about blunted vocal affect and alogia? A meta-analysis of objective assessments. *Schizophr Res* 2014; 159:533–538.

Combs, D. R., Penn, D. L., Michael, C. O., Basso, M. R., Wiedeman, R., Siebenmorgan, M., Tiegreen, J., & Chapman, D. (2009).

Correll CU. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 14;81(3):MS19053BR3C. doi: 10.4088/JCP.MS19053BR3C. PMID: 32297721.

Counts, S. E., & Mufson, E. J. (2005). The role of nerve growth factor receptors in cholinergic basal forebrain degeneration in prodromal Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 64(4), 263–272

Couture SM, Penn DL, Addington J, Woods SW, Perkins DO. Assessment of social judgments and complex mental states in the early phases of psychosis. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):237-41. doi: 10.1016/j.schres.2007.12.484. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18255273; PMCID: PMC2366051.

Couture, S.M., Granholm, E.L., Fish, S.C., 2011. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and realworld functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 125 (2–3), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.020>

Covington MA, He C, Brown C, et al. Schizophrenia and the structure of language: the linguist’s view. *Schizophr Res* 2005; 77:85–98

Craik, F. I., & Bialystok, E. (2006). Planning and task management in older adults: Cooking breakfast. *Memory & Cognition*, 34(6), 1236–1249. <https://doi.org/10.3758/BF03193268>

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 148, 1474–1486 (1991).

Day R, Nielsen Ja, Korten a, Ernberg G, Dube KC, Gebhart J, et al. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: A cross-national study from the World Health Organization. *Cult Med Psychiatry*. 1987;11:123–205.

de Boer JN, Brederoo SG, Voppel AE, Sommer IEC. Anomalies in language as a biomarker for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2020 May;33(3):212-218. doi: 10.1097/YCO.0000000000000595. PMID: 32049766.

DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther*. 2004;26(5):649–666.

Desbonnet L., O’Tuathaigh C., Clarke G., O’Leary C., Petit E., Clarke N., Tighe O., Lai D., Harvey R., Cryan J.F., et al. Phenotypic effects of repeated psychosocial stress during adolescence in mice mutant for the schizophrenia risk gene neuregulin-1: A putative model of gene x environment interaction. *Brain Behav. Immun*. 2012;26:660–671.

Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2012; 32(1): 12–20.

Dickerson F., Schroeder J.R., Nimgaonkar V., Gold J., Yolken R. The association between exposure to herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and cognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113157.

Ditman T, Kuperberg GR. Building coherence: a framework for exploring the breakdown of links across clause boundaries in schizophrenia. *J Neurolinguistics* 2010; 23:254–269.

Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data

Dodell-Feder, D., Tully, L.M., Lincoln, S.H., Hooker, C.I., 2014. The neural basis of theory of mind and its relationship to social functioning and social anhedonia in individuals with schizophrenia. *NeuroImag. Clin*. 4, 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.006>.

Dollfus, S., Razafimandimby, A., Delamillieure, P., Brazo, P., Joliot, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2005. Atypical hemispheric specialization for language in right-handed schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 57, 1020–1028.

Dong R, Yuan L, Yang Y, Du XD, Jia Q, Dillon BA, Yu L, Zhang XY. Differential effects of different antipsychotic drugs on cognitive function in patients with chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2020 Nov;35(6):1-8. doi: 10.1002/hup.2754. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32945023.

Eldaief MC, Halko MA, Buckner RL, et al.: Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner. **Proc Natl Acad Sci USA** 2011; 108:21229–21234 Crossref, Medline, Google Scholar

Enciclopedia Treccani, Camillo Loriedo- V appendice

Erickson MA, Hahn B, Kiat JE, Allende LM, Luck SJ, Gold JM. Neural basis of the visual working memory deficit in schizophrenia: Merging evidence from fMRI and EEG. *Schizophr Res.* 2021 Oct;236:61-68. doi: 10.1016/j.schres.2021.07.039. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34399233; PMCID: PMC8464530.

Esan, Oluyomi B.; Ojagbemi, Akin; Gureje, Oye (2012). *Epidemiology of schizophrenia – An update with a focus on developing countries. International Review of Psychiatry, 24(5), 387–392*

Fang X, Wang Y, Chen Y, Ren J, Zhang C. Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15: 2161–70. <https://doi.org/10.2147/NDT.S202159>.

Farde L, Nordstrom AL, Diesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedval G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.

Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G. & Farde, L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 158, 156–162 (2014).

Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret, de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010; 25(6): 763–766.

Ferri F, Costantini M, Salone A, Ebisch S, De Berardis D, Mazzola V, Arciero G, Ferro FM, Di Giannantonio M, Romani GL, Gallese V. Binding action and emotion in first-episode schizophrenia. *Psychopathology.* 2014;47(6):394-407. doi: 10.1159/000366133. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25277690.

Frith CD, Frith U. Elective affinities in schizophrenia and childhood autism. En: Bebbington P, editor. *Social psychiatry: Theory, methodology and practice.* New Brunswick: Transactions Press, 1991

Frith CD. Theory of mind in schizophrenia. En: David AS, Cutting JC, editores. *The neuropsychology of schizophrenia* Hove: Psychology Press; 1994. P. 147–61.

Frith, C.D., Allen, H.A., 1988 Language disorders in schizophrenia and their implications for neuropsychology. In: BEBBINGTON, P., MCGUFFIN, P. (Eds) *Schizophrenia the Major Issues.* Heinemann, Oxford, pp. 172–186

G. Bioggio, Schizophrenia, Neuronal Plasticity and Antipsychotic Drugs, *GIORN ITAL PSICOPAT* 2006; 12: 251-261, 2006

Gaebel W, Zielasek J, Falkai P. Psychotische Störungen in ICD-11. *Die Psychiatrie.* 2015; 12: 71–76.

Galluzzo, A., Bergamini, A., Zorzan, N. (2013). L'assessment neuropsicologico nella schizofrenia. In: Vita, A. (eds) *La riabilitazione cognitiva della schizofrenia.* Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2802-9_5

García RR, Aliste F, Soto G. Social Cognition in Schizophrenia: Cognitive and Neurobiological Aspects. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018 Jul-Sep;47(3):170-176. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2017.03.004. Epub 2017 May 10. PMID: 30017040.

Gavilán Ibáñez JM, García Albea Ristol JE. Theory of Mind and language comprehension in schizophrenia *Psicothema*,2013;25:440-5.10

Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 2004; 72(1): 41–51. 21.

Guloksuz S., Rutten B.P.F., Pries L.K., Have M.T., de Graaf R., van Dorsselaer S., Klingenberg B., van Os J., Ioannidis J.P.A. The Complexities of Evaluating the Exposome in Psychiatry: A Data-Driven Illustration of Challenges and Some Propositions for Amendments. *Schizophr. Bull.* 2018;44:1175–1179

Guloksuz S., van Os J., Rutten B.P.F. The Exposome Paradigm and the Complexities of Environmental Research in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:985–986.

Haense, C., Kalbe, E., Herholz, K., Hohmann, C., Neumaier, B., Kraus, R., & Heiss, W. D. (2012). Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(5), 867–877.

Häfner, Heinz; an der Heiden, Wolfram (1997). *Epidemiology of Schizophrenia*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(2), 139–151.

Halko MA, Farzan F, Eldaief MC, et al.: Intermittent theta-burst stimulation of the lateral cerebellum increases functional connectivity of the default network. *J Neurosci* 2014; 34:12049–12056 Crossref, Medline, Google Scholar

Han, M., Zhang, X. Y., Chen, D. C., Tan, Y. L., Song, C. S., Yu, Y. H., & Huang, X. F. (2015). Cognitive differences in schizophrenia on long-term treatments with clozapine, risperidone and typical antipsychotics. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(2), 89–95.

Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205–228.

Harvey, P. (aprile 2015). "L'utilità clinica del lurasidone nella schizofrenia: considerazioni del paziente" . *Malattie e cure neuropsichiatriche* . **11** : 1103–1109. doi : 10.2147/NDT.S68417 . PMC 4425313 . PMID 25995636 .

Hatzimanolis A., Avramopoulos D., Arking D.E., Moes A., Bhatnagar P., Lencz T., Malhotra A.K., Giakoumaki S.G., Roussos P., Smyrnis N., et al. Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits. *Schizophr. Bull.* 2018;44:338–347.

Heaton, R. K. et al. Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 24 (2003).

Hegde RR, Guimond S, Bannai D, Zeng V, Padani S, Eack SM, Keshavan MS. Theory of Mind impairments in early course schizophrenia: An fMRI study. *J Psychiatr Res.* 2021 Apr;136:236-243. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.010. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33621908.

Heinz Katsching MD, Psychiatry's contribution to the public stereotype of schizophrenia: Historical considerations,2018

Helen Lavretsky, Clinical Handbook of schizophrenia,2008

Henquet C., Di Forti M., Morrison P., Kuepper R., Murray R.M. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr. Bull.* 2008;34:1111–1121.

Henquet C., Rosa A., Krabbendam L., Papiol S., Fananas L., Drukker M., Ramaekers J.G., van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:2748–2757.

Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., & Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: Current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*, 10(1), 43–57.

Ho BC, Wassink TH, O’Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular psychiatry* 2005; 10(3): 229, 287–298.

Hoff AL, Svetina C, Shields G, et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 78:27–34.

Insel TR: The NIMH Experimental Medicine Initiative. **World Psychiatry** 2015; 14:151–153Crossref, Medline, Google Scholar

Insel, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187–193 (2010)

Jablensky A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 12, 271-287. DOI: 10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky.

Janoutová, J. et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocr. Lett* 37, 26994378–370116 (2016)

John McGrath; Sukanta Saha; Joy Welham; Ossama El Saadi; Clare MacCauley; David Chant (2004). *A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology*. , 2(1), 13–0

Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):13-23. doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13. PMID: 12505794.

Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6 (4):325–337.

Keefe RS, Davis VG, Spagnola NB, Hilt D, Dgetluck N, Ruse S, Patterson TD, Narasimhan M, Harvey PD. Reliability, validity and treatment sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb;25(2):176-84. doi:

10.1016/j.euroneuro.2014.06.009. Epub 2014 Jun 28. PMID: 25028065; PMCID: PMC4277931.

Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al (2004) The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 68:283–297

Keefe, RS; Davis, VG; Spagnola, NB; Hilt, D.; Dgetluck, N.; Ruse, S.; Patterson, TL; Narasimhan, M.; Harvey, PD (febbraio 2015). "Affidabilità, validità e sensibilità al trattamento della scala di valutazione della cognizione della schizofrenia". *Euro. Neuropsicofarmaco* . **25** (2): 176–184. doi : 10.1016/j.euroneuro.2014.06.009 . PMC 4277931 . PMID 25028065 .

Keefe, RS; Poe, M.; Walker, TM; Kang, JW; Harvey, PD (marzo 2006). "La scala di valutazione della cognizione della schizofrenia: una valutazione basata sull'intervista e la sua relazione con la cognizione, il funzionamento del mondo reale e la capacità funzionale". *L'American Journal of Psychiatry* . **163** (3): 426–432. doi : 10.1176/appi.ajp.163.3.426 . PMID 16513863 .

Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 127–136

Kuperberg GR, Delaney-Busch N, Fanucci K, Blackford T. Priming production: neural evidence for enhanced automatic semantic activity preceding language production in schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2018; 18:74–85.

Kuperberg GR, West WC, Lakshmanan BM, Goff D. Functional magnetic resonance imaging reveals neuroanatomical dissociations during semantic integration in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:407–418.

Lameh, J., Burstein, E. S., Taylor, E., Weiner, D. M., Vanover, K. E., & Bonhaus, D. W. (2007).

Pharmacology of N-desmethylclozapine. *Pharmacology & Therapeutics*, 115(2), 223–231.

Larson, M. K., Walker, E. F. & Compton, M. T. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother* 10, 1347–1359 (2010).

Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci*. 2013;24(4):389-400. doi: 10.1515/revneuro-2013-0011. PMID: 23843581.

Lee, K.H., Brown, W.H., Egleston, P.N., Green, R.D.J., Farrow, T.F.D., Hunter, M.D., Parks, R.W., Wilkinson, I.D., Spence, S.A., Woodruff, P.W.R., 2006. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am. J. Psychiatr.* 163 (11), 1926–1933. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1926>.

Lisa Kronbichler, Melanie Tschernegg, Anna Isabel Martin, Matthias Schurz, Martin Kronbichler, Abnormal Brain Activation During Theory of Mind Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 6, November 2017, Pages 1240–1250, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx073>

Luedecke D, Schöttle D, Karow A, et al. Post-injection delirium/ sedation syndrome in patients treated with olanzapine pamoate: mechanism, incidence, and management. *CNS Drugs*. 2015;29 (1):41–46

M. Savill*, C. Banks, H. Khanom and S. Priebe, 2014

Maher BA, Manschreck TC, Linnet J, Candela S. Quantitative assessment of the frequency of normal associations in the utterances of schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2005; 78:219–224.

Marah H Wahbeh, Dimitrios Avramopoulos, Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: a Literature-Review, 2021

Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 2003;61(2–3):123–136. A synthesis of short-term studies assessing safety and tolerability of oral aripiprazole

Markov V, Krug A, Krach S, et al. Genetic variation in schizophrenia-risk-gene dysbindin 1 modulates brain activation in anterior cingulate cortex and right temporal gyrus during language production in healthy individuals. *Neuroimage* 2009; 47:2016–2022.

Martin Jáni & Tomáš Kašpárek (2017): Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis of neuroimaging studies, *The World Journal of Biological Psychiatry*, DOI: 10.1080/15622975.2017.1324176

Mazza M, Di Michele V, Pollice R, Casacchia M, Roncone R. Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology.* 2008;41(4):254-63. doi: 10.1159/000128324. Epub 2008 Apr 26. PMID: 18441527.

McGrath J. Ordering thoughts on thought disorder. *Br J Psychiatry.* 1991 Mar;158:307-16. doi: 10.1192/bjp.158.3.307. PMID: 2036527.

McGrath, J.; Saha, S.; Chant, D.; Welham, J. (2008). *Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. Epidemiologic Reviews, 30(1), 67–76.*

McGurk SR, Mueser KT, DeRosa TJ, Wolfe R. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr Bull.* 2009; 35(2): 319–335.

Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1): 82– 91

Mike, L., Guimond, S., Kelly, S., Thermenos, H., Mesholam-Gately, R., Eack, S., Keshavan, M., 2019. Social cognition in early course of schizophrenia: exploratory factor analysis. *Psychiatr. Res.* 272, 737–743. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.152>.

Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol.* 2003;70(2):83–244.

Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79-104.

Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J.D., Mattingley, J.B., 2016. Understanding the minds of others: a neuroimaging meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 65, 276–291. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.020>.

Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al. Neuroleptic and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002; 57: 147–156.

Murru, A. & Carpiniello, B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci. Lett.* 669, 59–67 (2018).

Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):93–99.

Naomi R. Driesen, Hoi-Chung Leung, Vincent D. Calhoun, R. Todd Constable, Ralitzia Gueorguieva, Ralph Hoffman, Pawel Skudlarski, Patricia S. Goldman-Rakic, John H. Krystal, Impairment of Working Memory Maintenance and Response in Schizophrenia: Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence, *Biological Psychiatry*,

Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR.

The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008 Feb;165(2):203-13. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18172019.

Nuechterlein KH, Subotnik KL, Ventura J et al (2012). The puzzle of schizophrenia: tracking the core role of cognitive deficits. *Dev Psychopathol* 24:529–536

Ozcan A, Kuruoglu G, Alptekin K, et al. The production of simple sentence structures in schizophrenia. *Int J Arts Sci* 2017; 09:159–164.

Ozcan A, Kuruoglu G, Alptekin K, et al. The production of simple sentence structures in schizophrenia. *Int J Arts Sci* 2017; 09:159–164.

Oliver, D. et al. Can We Reduce the Duration of Untreated Psychosis? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Interventional Studies. *Schizophr. Bull.* 44, 1362–1372 (2018).

Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior. *International Archives of Medicine* 2014, 7:29 doi:10.1186/1755-7682-7-29 <http://www.biomedcentral.com/1755-7682/7/29/>

Oscar Arias-Carrión, Xanic Caraza-Santiago, Sergio Salgado-Licona, Mohamed Salama, Sergio Machado, Antonio Egidio Nardi, Manuel Menéndez-González and Eric Murillo-Rodríguez

Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M. & Arango, C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr. Bull.* 43, 1176–1189 (2017)

Park, T., Bae, S., Choi, S., Kang, B., & Kim, K. (2001). Inhibition of nicotinic acetylcholine receptors and calcium channels by clozapine in bovine adrenal chromaffin cells. *Biochemical Pharmacology*, 61(8), 1011–1019.

Pascal Auquier; Christophe Lançon; Frédéric Rouillon; Malcolm Lader (2007). *Mortality in schizophrenia*. , 16(12), 1308–1312. doi:10.1002/pds.1496

Perceptions of hostility by persons with and without persecutory delusions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(1), 30–52. <https://doi.org/10.1080/13546800902732970>

Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 2001; 158(7): 1105–1113

Perlstein WM, Elbert T, Stenger VA. Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1736–1741. Epub 2002 [Erratum: 2002; 99: 4753]

Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psych*. 2003;64(9):1048-56. Pivotal study of oral aripiprazole in the maintenance treatment of schizophrenia

Pinkham, A. E. (2014). Social cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(Suppl. 2), 14–19. <https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.04>

Pishdadian S, Parlar ME, Heinrichs RW, McDermid Vaz S. An ecologically sensitive measure of executive cognition (the Breakfast Task) improves prediction of functional outcome in schizophrenia. *Appl Neuropsychol Adult*. 2022 Sep-Oct;29(5):907-914. doi: 10.1080/23279095.2020.1821029. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32976722.

Pomini V. Le programme intégratif IPT de thérapie psychologique pour le patient schizophrène: nouvelles perspectives [The IPT integrative program of psychological therapy for schizophrenia patients: new perspectives]. *Rev Med Suisse Romande*. 2004 Apr;124(4):209-12. French. PMID: 15209052.

Prasad K.M., Watson A.M., Dickerson F.B., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 2012;38:1137–1148.

Preda A, Shapiro BB. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Dec;19(12):1529-1538. doi: 10.1080/14740338.2020.1832990. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064050.

Pries L.K., Erzin G., van Os J., Have M.T., de Graaf R., van Dorsselaer S., Bak M., Rutten B.P.F., Guloksuz S. Predictive Performance of Exposome Score for Schizophrenia in the General Population. *Schizophr. Bull*. 2021;47:277–283.

Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, et al. Predittori cognitivi dell'esito del funzionamento psicosociale nella schizofrenia: uno studio di follow-up su soggetti che partecipano a un programma di riabilitazione. *Schizophr Res* (2005) **77** :343–53. doi:10.1016/j.schres.2005.03.001

Qiu C, Fratiglioni L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):267–77. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.223>.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, **98**(2), 676– 682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>

Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, Ismail Z, Kern RS, Mulsant BH. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;21(2):108-18. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.011. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23343484; PMCID: PMC3548068.

Rajji, T. K., Mulsant, B. H., Davies, S., Kalache, S. M., Tsoutsoulas, C., Pollock, B. G., & Remington, G. (2015). Prediction of working memory performance in schizophrenia by plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine. *American Journal of Psychiatry*, *172*(6), 579–585.

Rawls, E., Miskovic, V., & Lamm, C. (2020). Delta phase reset predicts conflict-related changes in P3 amplitude and behavior. *Brain Research*, **1730**, 146662.

Robinson N., Bergen S.E. Environmental Risk Factors for Schizophrenia and Bipolar Disorder and Their Relationship to Genetic Risk: Current Knowledge and Future Directions. *Front. Genet*. 2021;12:686666.

Rodríguez-Jiménez R, Bagney A, Moreno-Ortega M, García-Navarro C, Aparicio AI, López-Antón R, de la Oliva J, Jiménez-Arriero MÁ, Santos JL, Lobo A, Palomo T. Déficit cognitivo en la esquizofrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery [Cognitive deficit in

schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery]. *Rev Neurol*. 2012 Nov 1;55(9):549-55. Spanish. PMID: 23111994.

Rodríguez-Jimenez R, Santos JL, Dompablo M, Santabárbara J, Aparicio AI, Olmos R, Jiménez-López E, Sánchez-Morla E, Lobo A, Palomo T, Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, García-Fernández L. MCCB cognitive profile in Spanish first episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2019 Sep;211:88-92. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.011. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345706.

Sadock, B. J., Sadock, V. A. & Ruiz, P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, 11th ed. (2015).

Saha , S. , Chant , D. , Welham , J. & McGrath , J . (2005) . A systematic review of the prevalence of schizophrenia . *PLoS Medicine*, 2, e141 .

Samson J.N., Wong A.H.C. *Drug Discovery for Schizophrenia*. The Royal Society of Chemistry; London, United Kingdom: 2015. CHAPTER 1. The Genetics of Schizophrenia; pp. 1–27.

Sans-Sansa B, McKenna PJ, Canales-Rodríguez EJ, et al. Association of formal thought disorder in schizophrenia with structural brain abnormalities in language-related cortical regions. *Schizophr Res* 2013; 146:308–313.

Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: Where top-down meets bottom-up. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 35(2), 146–160.

Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):42-50. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.009. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23911259; PMCID: PMC4196267.

Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R. & Dickinson, D. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res*. 150, 42–50 (2013).

Scheel, M., Prokscha, T., Bayerl, M., Gallinat, J., Montag, C., 2013. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain Struct. Funct.* 218, 151–156.

Schmidt, S.J., Mueller, D.R., Roder, V., 2011. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr. Bull.* 37 (Suppl. 2), S41–S54.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr079>.

Schneider F, Reske M, Backes V, Habel U. Funktionelle Bildgebung von Emotionen und emotionalen Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten [Functional imaging of emotions and emotional dysfunctions in schizophrenia patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008 May;76 Suppl 1:S8-15. German. doi: 10.1055/s-2008-1038140. PMID: 18461549.

Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia.

Schizophr Res. 2002 Jan 15;53(3):249-61. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00195-5. PMID: 11738538.

SH, S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am. J. Psychiatry* 133, 197–202 (1976).

Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018 Dec;28(4):509-533. doi: 10.1007/s11065-018-9388-2. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343458; PMCID: PMC6475621.

Singh T., Neale B.M., Daly M.J. Exome sequencing identifies rare coding variants in 10 genes which confer substantial risk for schizophrenia. *medRxiv.* 2020

Souaiby, L., Gaillard, R. & Krebs, M.-O. Durée de psychose non traitée : état des lieux et analyse critique. *Encephale.* 42, 361–366 (2016).

SR.Pathare,C.Paton,ABC of mental health:Psychotropic drug treatment.*BMJ*,1997;315:661-664

Stahl S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*. 23 (3), 187-191. DOI:10.1017/S1092852918001013

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.

Stefanis N.C., Henquet C., Avramopoulos D., Smyrnis N., Evdokimidis I., Myin-Germeys I., Stefanis C.N., Van Os J. *COMT* Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychol. Med.* 2007;37:1651–1656.

Stilo S.A., Murray R.M. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019;21:100. doi: 10.1007/s11920-019-1091-3

Stip, E., Chouinard, S., & Boulay, L. J. (2005). On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Progress In Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(2), 219–232.

Suttkus S, Schumann A, de la Cruz F, Bär KJ. Working memory in schizophrenia: The role of the locus coeruleus and its relation to functional brain networks. *Brain Behav.* 2021 May;11(5):e02130. doi: 10.1002/brb3.2130. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784023; PMCID: PMC8119871.

Takata A., Xu B., Ionita-Laza I., Roos J.L., Gogos J.A., Karayiorgou M. Loss-of-function variants in schizophrenia risk and *SETD1A* as a candidate susceptibility gene. *Neuron*. 2014;82:773–780. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.043.

Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39

Tamminga CA. Partial dopamine agonists and the treatment of psychosis. *Curr Neuropharmacol* 2005;3:3-8.

Tan EJ, Neill E, Rossell SL. Assessing the relationship between semantic processing and thought disorder symptoms in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21:629–638

Terry, A. V., Jr., & Gearhart, D. A. (2007). Time dependent decreases in central alpha7 nicotinic acetylcholine receptors associated with haloperidol and risperidone treatment in rats. *European Journal of Pharmacology*, 571(1), 29–32.

The Lancet. ICD-11. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2275. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31205-X. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31180012.

Thomson P., Jaque S.V. Childhood Adversity and the Creative Experience in Adult Professional Performing Artists. *Front. Psychol.* 2018;9:111.

Twamley EW, Palmer BW, Jeste DV et al (2006) Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 87:185–190

Unsworth, N. & Robison, M. K. (2017). A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control. *Psychonomic Bulletin & Review*, 24(4), 1282– 1311. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1220-5>

van Schuppen L, van Krieken K, Sanders J. Deictic navigation network: linguistic viewpoint disturbances in schizophrenia. *Front Psychol* 2019; 10:1616.

Vaucher J., Keating B.J., Lasserre A.M., Gan W., Lyall D.M., Ward J., Smith D.J., Pell J.P., Sattar N., Pare G., et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: A Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry*. 2018;23:1287–1292.

Verdoux, H., Quiles, C., Cervello, S., Dubreucq, J., Bon, L., Massoubre, C., ... Franck, N. (2019). Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers: A REHABase cohort study. *Psychiatry Research*, 281, 112543.

Volume 64, Issue 12, 2008, Pages 1026-1034,

Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E., Addington A.M., Pierce S.B., Cooper G.M., Nord A.S., Kusenda M., Malhotra D., Bhandari A., et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*. 2008;320:539–543.

Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, et al.: Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. **Science** 2014; 345:1054–1057Crossref, Medline, Google Scholar

Wang, C. & Zhang, Y. Season of birth and schizophrenia: Evidence from China. *Psychiatry Res.* 253, 189–196 (2017).

Williams, L.M., Das, P., Harris, A.W., Liddell, B.B., Brammer, M.J., Olivieri, G., Skerrett, D., Phillips, M.L., David, A.S., Peduto, A., Gordon, E., 2004. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161, 480–489.

Willits JA, Rubin T, Jones MN, et al. Evidence of disturbances of deep levels of semantic cohesion within personal narratives in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 197:365–369

Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ (2008) Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 165:579–587

Woodward, N. D., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. (2007). COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 86–96.

World Health Organization. (2022). ‘Schizophrenia’ <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/schizophrenia>

Wu, J. Q., Chen, D. C., Tan, Y. L., Tan, S. P., Hui, L., Lv, M. H., ... Zhang, X. Y. (2015). Altered BDNF is correlated to cognition impairment in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 232(1), 223–232

Zamanpoor, Mansour (2019). *Schizophrenia in a genomic era. Psychiatric Genetics*, (), 1

Zheng W, Jiang WL, Zhang X, Cai DB, Sun JW, Yin F, Ren PC, Zhao M, Wu HW, Xiang YQ, Liang WN, Zheng W. Use of the RBANS to Evaluate Cognition in Patients with Schizophrenia and Metabolic Syndrome: a Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychiatr Q.* 2022

Mar;93(1):137-149. doi: 10.1007/s11126-021-09889-9. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33751356.

SITOGRAFIA

https://it.wikipedia.org/wiki/Test_della_falsa_credenza

<https://www.giuntipsy.it/catalogo/test/rbans>

<https://neomesia.com/cognitive-remediation-therapy#:~:text=La%20Cognitive%20Remediation%20Therapy%20%C3%A8,inibitori%20legati%20ai%20comportamenti%20impulsivi.>

<http://www.trip-aq.it/training-cognitivo-cogpack/>

<https://www.materdomini.it/visite-ed-esami/valutazione-neuropsicologica-in-eta-adulta#:~:text=Che%20cos'%C3%A8%20la%20Valutazione,giungere%20ad%20una%20diagnosi%20neuropsicologica.>

<https://www.stateofmind.it/2016/04/wais-wechsler-adult-intelligence-scale>

<https://www.treccani.it/vocabolario/delirio/>

<https://www.psy.it/wp-content/uploads/2020/04/Riflessioni-sulla-teleabilitazione-neuropsicologica-durante-lemergenza-Covid-19.pdf>

<https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/schizophrenia>