

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE,  
CLINICHE E SPERIMENTALI

CURRICOLO: **Neuroscienze**

CICLO: 29°

## CLUSTER NEUROPSICOLOGICI IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DELLO SPETTRO BIPOLARE E SCHIZOFRENICO

**Coordinatore:** Ch.ma Prof.ssa Annalisa Angelini

**Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Giulia Perini

**Dottorando :** Dr.ssa Nadia Scupola



# Indice

Indice.....	3
ABSTRACT.....	5
RIASSUNTO.....	9
1. INTRODUZIONE .....	13
1.1. IL MODELLO MULTIFATTORIALE IN PSICHIATRIA .....	13
1.2. SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE: LE BASI DI UN CONTINUUM .....	16
1.3. LO SPETTRO SCHIZOFRENICO - BIPOLARE .....	18
1.4. Il Disturbo Bipolare: Classificazione DSM-5.....	22
Disturbo Bipolare I .....	23
Disturbo Bipolare II .....	26
Nuova definizione degli stati misti del Disturbo Bipolare.....	28
1.5. Il Disturbo Schizofrenico: Classificazione DSM-5.....	29
2. Funzionamento neurocognitivo del paziente schizofrenico.....	31
2.1. Le Disfunzioni cognitive .....	31
3. Funzionamento neurocognitivo del paziente bipolare.....	37
3.1. Le Disfunzioni cognitive .....	37
4. DATI SPERIMENTALI .....	43
4.1. Scopo dello studio .....	43
4.2. Materiali e metodi .....	44
Selezione dei pazienti .....	44
Diagnosi clinica e valutazione psicometrica.....	47
4.3. Valutazione neurocognitiva.....	50
4.4. Analisi statistica .....	58
5. RISULTATI .....	61
5.1. Analisi delle variabili socio - demografiche e cliniche .....	61
5.2. Valutazione neuropsicologica.....	62
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	77
6.1. COGNITIVE REMEDIATION THERAPY (CRT) .....	86
BIBLIOGRAFIA.....	91



# ABSTRACT

## BACKGROUND

Schizophrenic and bipolar disorder are complex and disabling psychiatric diseases, whose recent neurobiological, neuropsychological, genetic and brain imaging findings are in contrast with the traditional categorical approach of psychiatric nosography.

Schizophrenia has been for many years at the center of the interest of research in the psychiatric field, but, only recently, studies have compared the schizophrenic disorder with bipolar disorder and have considered these diseases in a spectrum and continuum perspective. In particular, the neurocognitive aspects of diseases are more numerous than the positive symptomatology, patient's outcome, and because they are possible endophenotypic markers of vulnerability to the pathology. However, rather than a single cognitive profile corresponding to each diagnostic categories, recent studies have identified significant intra- and cross-diagnostic variability in patterns of cognitive impairment.

## Purpose of the research

In a sample of schizophrenia spectrum patients, of psychopathologically stable affective-bipolar spectrum, and in a sample of healthy controls and unaffected relatives of first-degree, it was performed a neuropsychological assessment, using a battery of neuropsychological tests.

The goal of this study was to contribute to the literature on cognitive heterogeneity in mood disorders by identifying cognitive subprofiles in a

population of patients with schizophrenic and bipolar disorder, and healthy controls.

Because of these reasons, the aim of this study is:

1. to Determine affinities and differences in neuropsychological performance in patients belonging to the schizophrenic and bipolar spectrum, in clinical stability phase, compared to healthy control and first-degree relatives of patients without psychiatric pathology;
2. to Investigate possible correlations of cognitive performance with some clinical variables such as age, age of onset and duration of disease;
3. to Investigate the presence of cognitive heterogeneity in schizophrenic and bipolar spectrum disorders by identifying cognitive sub profiles in the pathological population and proceeding with a cluster analysis.

### **Materials and methods**

A sample of 38 schizophrenic patients and 50 bipolar patients in clinical stability phase, belonging to the Mental Health Department of Conegliano ULSS-7, and a sample of 51 healthy controls and 10 first-degree relatives of patients without psychiatric pathology were taken into consideration.

All subjects underwent neurocognitive assessment by submitting a neuropsychological battery of tests taken from the Short Neuropsychological Exam (ENB) and through the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Psychometric scales (BPRS, VGG, PANSS, HAM-D, HAS, YMRS) were assigned to the patients in order to evaluate their clinical status.

## **Results**

We found significant differences in both schizophrenic patients and bipolar patients, compared to healthy controls and relatives, regarding cognitive performance, which appeared unrelated to age, age of onset and duration of disease. A shared pattern of neuropsychological impairment emerged, with a slightly less severe degree of dysfunction in bipolar patients: only slight quantitative differences were found between the two diagnostic groups, except for the 30-second Interference Memory which achieved statistical significance. Performance at neuropsychological tests does not correlate with age, age of onset and duration of disease: deficits are present from the onset and remain relatively stable during the course of the disease. The two factors identified by factorial analysis, group the tests that measure the cognitive functions of two cognitive domains, both compromised in the two pathological groups, namely: Executive functions (Factor 1) and Attention (Factor 2). Specifically, the tests that determine FACTOR 1 are: Immediate and deferred prose Memory, Verbal fluency, TMT B and Digit span backward; while the tests that identify the FACTOR 2 are: Memory with 10 sec. and 30 sec. interference, TMT A and TMT B.

## **Conclusions**

In this study, a picture of impairment of cognitive functions in patients of the schizophrenic-bipolar spectrum emerges. In agreement with the results of other studies in literature, our outcome confirms the hypothesis according to which the major psychiatric pathologies share basic neural mechanisms in a psychotic continuum. The identification of specific cognitive alterations could represent a crucial step in identifying neuropsychological clusters in schizophrenic-bipolar spectrum disorders.





# RIASSUNTO

## **Presupposti dello studio**

Disturbo bipolare e schizofrenia sono malattie psichiatriche complesse e invalidanti, nelle quali il tradizionale approccio categoriale della nosografia psichiatrica entra in continuo dibattito in relazione alle più recenti scoperte nei campi della neurobiologia, della genetica, della neuropsicologia e del brain imaging.

La schizofrenia è da molti anni al centro dell'interesse della ricerca in ambito psichiatrico, ma solo in tempi recenti gli studi hanno confrontato il disturbo schizofrenico con il disturbo bipolare e hanno considerato queste patologie in un'ottica di spettro e di continuum. In particolare, gli aspetti neurocognitivi di queste malattie rivestono oggi un'importanza crescente sia perché indicatori, ancor più della sintomatologia positiva, dell'outcome funzionale, sia perché possibili markers endofenotipici di vulnerabilità alla patologia. Tuttavia, piuttosto che un singolo profilo cognitivo corrispondente a ciascuna categoria diagnostica, studi recenti hanno identificato una significativa variabilità intra- e cross-diagnostica nei pazienti che presentano disfunzioni cognitive.

## **Scopo dello studio**

In un campione di pazienti con diagnosi di spettro schizofrenico, di spettro affettivo-bipolare stabili dal punto di vista psicopatologico, e in un campione di controlli sani e familiari di I grado non affetti, è stata eseguita una valutazione neurocognitiva, mediante un'apposita batteria di test neuropsicologici.

L'obiettivo di questo studio è quello di contribuire alla letteratura sull'eterogeneità cognitiva nei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare

identificando i subprofili cognitivi in una popolazione di pazienti con diagnosi di disturbo schizofrenico e disturbo bipolare.

Il presente studio si propone pertanto di:

1. Determinare affinità e differenze nelle performance neuropsicologiche in pazienti appartenenti allo spettro schizofrenico e bipolare, in fase di stabilità clinica, rispetto a soggetti di controllo e familiari di I grado dei pazienti non affetti da patologia psichiatrica;
2. Indagare eventuali correlazioni della performance cognitiva con alcune variabili cliniche come l'età, l'età di esordio e la durata di malattia;
3. Indagare la presenza di eterogeneità cognitiva nei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare identificando i subprofili cognitivi nella popolazione patologica e procedere con un'analisi dei cluster.

### **Metodi e materiali**

Sono stati presi in considerazione un campione di 38 pazienti schizofrenici e 50 pazienti bipolari in fase di stabilità clinica, afferenti al Dipartimento di Salute Mentale Ospedale di Conegliano ULSS-7, e un campione di 51 controlli sani e 10 familiari di I grado non affetti.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione neurocognitiva mediante la somministrazione di una batteria neuropsicologica di test tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB) e mediante il test Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Ai pazienti sono state somministrate delle scale psicometriche (BPRS, VGG, PANSS, HAM-D, HAS, YMRS) al fine di valutarne lo stato clinico.

### **Risultati**

Abbiamo riscontrato differenze significative sia dei pazienti schizofrenici sia dei

pazienti bipolari, rispetto ai controlli sani e ai familiari, per quanto riguarda la performance cognitiva, che è apparsa non correlata all'età, all'età di esordio e alla durata di malattia. E' emerso un pattern condiviso di compromissione neuropsicologica, di grado lievemente meno severo di disfunzione nei pazienti bipolari: sono infatti state riscontrate solo lievi differenze di tipo quantitativo tra i due gruppi diagnostici, tranne per la Memoria con interferenza 30 sec. che ha raggiunto una significatività statistica. Le prestazioni ai tests neuropsicologici non correlano con età, età di esordio e durata di malattia: i deficit sono presenti sin dall'esordio e rimangono relativamente stabili durante il decorso della malattia. I due fattori identificati con l'analisi fattoriale, raggruppano i tests che misurano le funzioni cognitive di due domini cognitivi, entrambi compromessi nei due gruppi patologici, ovvero: Funzioni esecutive (Fattore 1) e Attenzione (Fattore 2). Nello specifico i tests che determinano il FATTORE 1 sono: Memoria di prosa immediata e differita, Fluenza verbale, TMT B e Digit span backward; mentre i tests che identificano il FATTORE 2 sono: Memoria con interferenza 10 sec. e 30 sec., TMT A e TMT B.

## **Conclusioni**

In questo studio emerge un quadro di compromissione delle funzioni cognitive nei pazienti dello spettro schizofrenico-bipolare. In accordo con i risultati di altri studi presenti in letteratura, il nostro riscontro si pone come conferma dell'ipotesi secondo cui le maggiori patologie psichiatriche condividono meccanismi neurali di base in un continuum psicotico.

L'identificazione di alterazioni cognitive specifiche potrebbe rappresentare un passo cruciale nell'individuare cluster neuropsicologici nei disturbi dello spettro schizofrenico-bipolare.



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. IL MODELLO MULTIFATTORIALE IN PSICHIATRIA

Il modello delle soglie multiple descrive in modo interessante e coerente con quello clinico la complessa relazione che intercorre tra il substrato genetico condiviso e l'ampia espressione fenotipica nei vari disturbi ascritti nello spettro bipolare e schizofrenico. Questo modello ipotizza che geni comuni siano interessati in uno spettro di disturbi che vanno dalla depressione maggiore, al bipolare e alla schizofrenia e che il loro effetto sia additivo lungo un continuum di rischio: quando, una determinata soglia viene superata la differenza quantitativa diventa una differenza qualitativa cioè si manifesta un disturbo differente (Kelsoe, 2003).

Se da una parte l'uso di diagnosi categoriali ha favorito lo sviluppo della psichiatria moderna e della ricerca neurobiologica, attualmente l'uso del concetto di spettri diagnostici parzialmente sovrapposti in un continuum fornisce un modello molto utile dal punto di vista della ricerca genetica e neurobiologica e costituisce un necessario step per un ulteriore sviluppo della psichiatria moderna. Secondo questo modello la suscettibilità a uno spettro di fenotipi clinici (da unipolare ricorrente fino a quello schizofrenico) è sotto l'influenza di un set di geni parzialmente condivisi che, insieme all'interazione con fattori ambientali, determinano l'espressione della malattia psichiatrica in un singolo individuo (Craddock e Owen, 2005; Kelsoe, 2007).

Tale modello recita che qualunque esperienza di disagio psicopatologico riconosce tre fattori concausali, concorrenti e interagenti: uno biologico, uno psicologico e uno sociale. Il fattore biologico viene ricondotto univocamente ad una predisposizione di origine genetica, che rende alcuni individui più

vulnerabili in rapporto alle circostanze di vita, usuali o occasionali, che richiedono una capacità di adattamento. Il fattore psicologico viene identificato con le interazioni interpersonali (a partire da quelle familiari) e con le modalità cognitive che il soggetto costruisce per interpretare il mondo e per orientarsi in esso. Il fattore sociale, infine, viene riferito a tutte le circostanze sociali - di ordine generico o dovute ad eventi di vita particolari (lutti, separazioni, disoccupazione, sfratti e via dicendo) - che mettono alla prova la capacità individuale di far fronte alle richieste dell'esistenza. Il peso di queste tre variabili è ovviamente diverso da esperienza ad esperienza.

Gli studi intrapresi per accertare l'intervento di fattori genetici nell'eziopatogenesi dei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare possono essere suddivisi in:

1. **Studi familiari, su gemelli, su adottati:** hanno il principale obiettivo di suggerire la presenza o assenza di una componente di predisposizione genetica.

2. **Analisi di segregazione:** indicano una particolare modalità di trasmissione del fattore genetico. Utilizzano valori di prevalenza di malattia ottenuti da studi familiari e confrontano le frequenze di malattia nei componenti di ciascun pedigree con diversi modelli di trasmissione genetica, cercando quindi di rilevare il grado di ereditarietà a locus singolo o di escluderla del tutto.

3. **Analisi di linkage e studi di associazione:** vengono utilizzati allo scopo di localizzare geni o regioni markers di suscettibilità.

Tali studi hanno mostrato come le malattie mentali appartengano alla categoria di patologie che si ritiene vengano ereditate secondo una **modalità poligenica** (Kelsoe et al, 2003).

Il substrato genetico del disturbo bipolare e della schizofrenia appare complesso ed eterogeneo: la ricerca ha individuato nel genoma umano numerosi loci di suscettibilità per l'insorgenza della patologia senza però definire le modalità che portano all'espressione fenotipica della malattia, ovvero i cosiddetti endofenotipi o fenotipi intermedi.

Gli endofenotipi devono essere:

- geneticamente correlati con la suscettibilità ad una malattia,
- ereditabili e co-segregare con la malattia,
- presenti sia negli affetti che nei familiari non-affetti con una frequenza superiore a quella della popolazione generale,
- stato-indipendente, si manifestano cioè in un individuo sia nelle fasi di attività che di inattività della malattia;
- presenti sotto forma di tratti misurabili

Gli endofenotipi potrebbero essere quindi determinanti nel chiarire le basi fisiopatologiche di alcune patologie psichiatriche complesse, quali Disturbo Bipolare e Schizofrenia, e nell'identificare definitivamente i geni che vi contribuiscono (Gottesman e Gould, 2003).

Un campo di grande interesse nell'ambito delle neuroscienze e della ricerca in psichiatria è quello di scoprire caratteristiche cliniche e pattern psicopatologici condivisi tra questi disturbi.

## 1.2. SCHIZOFRENIA E DISTURBO BIPOLARE: LE BASI DI UN CONTINUUM

Il disturbo bipolare e la schizofrenia sono malattie che condividono diverse caratteristiche non solo riguardanti la suscettibilità genetica ma anche l'epidemiologia e la clinica (Berrettini, 2003). La prevalenza lifetime di queste due patologie è molto simile e si assesta sull'1% nella popolazione mondiale. Inoltre sono frequenti nei giovani adulti senza distinzioni tra maschi e femmine con un'età di insorgenza compresa tra i 15 e i 25 anni (Berrettini, 2003). Entrambe le patologie vanno incontro ad un decorso episodico ovvero un susseguirsi di remissioni parziali o complete seguite da una ricaduta, mentre le remissioni complete sono molto rare.

Tuttavia le maggiori evidenze che confermano l'esistenza di aspetti comuni tra le due patologie provengono dagli studi di genetica.

L'assunzione che la schizofrenia e il disturbo bipolare siano due entità distinte sia dal punto di vista clinico-diagnostico che eziologico è sempre stata alla base della ricerca nella schizofrenia, anche in uno dei suoi campi più innovativi quale quello della genetica psichiatrica.

Questa concezione ha le sue basi nella visione identificata per la prima volta da Kraepelin sulla base della dicotomia *dementia praecox/psicosi maniaco* e successivamente descritta da Eugen Bleuler nel 1911, la cui definizione dal punto di vista clinico è ancora oggi accettata:

*“Con il termine demenza precoce o schizofrenia designamo un gruppo di psicosi a decorso a volte cronico a volte invece caratterizzato da attacchi intermittenti, che può arrestarsi o regredire in qualsiasi stadio ma che non permette una completa restituito ad integrum. La malattia è caratterizzata da un tipo specifico di alterazione del pensiero, dell'affettività e delle relazioni con il mondo esterno che non si ritrova con queste particolari caratteristiche in altri*



*disturbi. (...) Nei casi più gravi le espressioni emotive e affettive sembrano completamente mancanti. Nei casi più lievi possiamo notare solo che l'intensità delle reazioni emozionali non è proporzionata ai vari eventi che hanno causato queste reazioni. L'affettività può anche essere qualitativamente anormale, vale a dire inadeguata rispetto ai processi intellettivi coinvolti. In aggiunta ai segni, spesso discussi, di cosiddetto deterioramento molti altri sintomi sono riscontrabili nella maggioranza dei casi ospedalizzati, quali i deliri, le allucinazioni, la confusione, lo stupore, le fluttuazioni dell'umore di tipo maniacale o depressivo e i sintomi catatonici".*

Questa definizione ha condizionato l'inquadramento della patologia. Una definizione basata sulla costellazione sintomatologica trasversale è importante, ma non appare sufficiente: nessuno dei sintomi della schizofrenia è infatti specifico per tale patologia. Inoltre, molti dei sintomi che vengono associati alla sindrome possono essere assenti in rapporto alle varie fasi del disturbo. Nel corso degli anni si è tentato quindi di dare una definizione "diagnostica" della patologia secondo la quale la schizofrenia è un disturbo che dura almeno sei mesi (criterio C) e implica almeno un mese di sintomi nella fase attiva (due o più dei seguenti: delirio, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico, sintomi negativi) (criterio A) (DSM-IV TR).

Tuttavia l'approccio operativamente più utile alla psicopatologia della schizofrenia non è stato quello per sintomi bensì per dimensioni, vale a dire per gruppi di sintomi giustificati da una comune alterazione di funzione a loro volta sostenuta da un meccanismo fisiopatologico specifico.

La definizione dimensionale della schizofrenia si basa dunque su una serie di studi recenti che hanno applicato la tecnica statistica dell'analisi fattoriale ad ampie popolazioni di pazienti con diagnosi di schizofrenia. Ciò ha permesso di

poter rilevare gli elementi comuni che caratterizzano ampie popolazioni a prescindere dalle differenze individuali.

Anche se per quasi cento anni la definizione dicotomica di Kraepelin è stata quella maggiormente accreditata nella pratica clinica psichiatrica, è sempre esistita una linea di pensiero contraria a questa dicotomia. Molti clinici si sono posti il problema di rinnovare la classificazione della schizofrenia e del disturbo bipolare: da questa posizione hanno preso origine la classificazione delle psicosi endogene di DSM-IV TR e la prima definizione di spettro formulata da Akiskal nel 1983. Sulla base della definizione di spettro sono emersi dei sistemi classificativi importanti come il modello del continuum sviluppato da Crow nel 1990 e le riflessioni più recenti sul disturbo schizoaffettivo formulate da Marneros nel 2003.

Pertanto la veridicità e l'utilità della dicotomia Kraepeliniana è stata sempre più messa in discussione dai dati provenienti dalla ricerca in ambito della neuroimaging, della neuropatologia e della neuropsicologia delle principali malattie psichiatriche. In particolare le prove più convincenti a supporto di una visione unitaria di queste patologie provengono dagli studi genetici sviluppatasi nelle ultime decadi.

### **1.3. LO SPETTRO SCHIZOFRENICO - BIPOLARE**

Le ricerche di genetica sulla schizofrenia e sul disturbo bipolare suggeriscono che i diversi fenotipi osservati siano in realtà diverse manifestazioni di una stessa patologia determinata da alterazioni genetiche comuni. Da queste evidenze è stato possibile formulare il concetto di spettro nell'ambito psichiatrico. Infatti in psichiatria il termine "spettro" è stato introdotto inizialmente per designare tutti i disturbi che avessero un comune determinante genetico. La difficoltà tuttavia nell'identificare, negli studi di

genetica, esattamente i fenotipi dei disturbi psichiatrici ha portato successivamente ad un allargamento del concetto di spettro fino ad includere tutti quei disturbi che, rispetto ad un disturbo indice, si presentano con caratteri fenomenologici simili anche se non coincidenti con esso. Si tratta in genere di “varianti” più o meno atipiche del disturbo-indice ma che comunque hanno alcuni elementi in comune con esso (elementi di stato o di decorso) tali da far supporre l'appartenenza ad un medesimo gruppo di disturbi (Pancheri, 2002).

Determinanti di uno spettro (Trattato italiano di psichiatria, 2002):

Diretti	Indiretti
• Alterazioni genetiche	• Analisi psicopatologica trasversale
• Alterazioni biochimiche	• Analisi clinica longitudinale
• Alterazioni morfologiche	• Comorbilità trasversale
• Alterazioni funzionali	• Comorbilità longitudinale
• (Risposta alla farmacoterapia)	• (Risposta alla farmacoterapia)

Il concetto di spettro schizofrenico è stato introdotto da Kety nel 1976 a seguito dell'osservazione che i figli biologici di madri schizofreniche adottati in famiglie normali non solo presentavano maggiore incidenza di schizofrenia ma anche di disturbo schizotipico di personalità rispetto ai controlli. Ciò faceva sospettare che una medesima costellazione genetica condizionasse non solo la malattia conclamata ma anche un insieme di tratti temperamentali che non giungevano a manifestarsi come un disturbo schizofrenico vero e proprio. Da qui la possibilità che esistessero forme attenuate della malattia, inquadrare

nosograficamente in modo diverso ma appartenenti al medesimo spettro. La seconda osservazione alla base del concetto di spettro è che il quadro sintomatologico tende a modificarsi in funzione dell'età di insorgenza: tanto più ci si allontana dall'età di esordio tipica per la schizofrenia, tanto più le sue manifestazioni diventano atipiche e tendono ad essere inquadrare in modo nosograficamente diverso. Queste osservazioni indicano la possibilità che una serie di disturbi, inquadrati nosograficamente in modo separato, in realtà siano l'espressione di un medesimo processo morboso, dove la costellazione genetica, l'età di insorgenza e la rapidità di comparsa dei sintomi assumono un significato patoplastico specifico.

Sulla base di questa definizione di spettro sono state riviste le classificazioni rigidamente dicotomiche formulate da Kraepelin ed è stato introdotto il concetto di spettro allargato sia per il disturbo schizofrenico che per il disturbo bipolare. Lo spettro schizofrenico comprende un continuum che va dai temperamenti schizoidi e schizotipici ai disturbi di personalità schizoidi e schizotipici, la schizofrenia stessa (simplex, disorganizzata, paranoide, indifferenziata residua), il disturbo schizoaffettivo, il disturbo psicotico breve e il disturbo delirante. I disturbi dello spettro schizofrenico allargato sono disturbi di tipo schizofrenico che non soddisfano completamente i 28 criteri diagnostici di schizofrenia ma hanno in comune gran parte del quadro sintomatologico, le cause e i fattori di rischio. Il concetto risulta dall'osservazione clinica che la sindrome clinica della schizofrenia è troppo restrittiva per coprire l'intera variabilità dei sintomi e delle caratteristiche dello spettro. Il criterio specifico dei disturbi dello spettro è che essi siano eziologicamente correlati alla schizofrenia. In particolare si riconosce che siano sostenuti dagli stessi fattori familiari-genetici (Siever et al, 2004). Come per lo spettro schizofrenico, l'idea di uno spettro bipolare nasce dall'osservazione

che tutti i disturbi dell'umore hanno caratteristiche familiari: nei parenti di soggetti con disturbo bipolare non è aumentato solo il rischio di ammalarsi di disturbo bipolare ma bensì di tutta la varietà di sindromi e patologie dell'umore diverse dalla bipolarità intesa in senso stretto. Queste osservazioni hanno portato alla formulazione del concetto di spettro bipolare da parte di Akiskal nel 1983, ripreso successivamente da altri autori (per es. Kelsoe, 2003), secondo cui i disturbi dell'umore possono essere ricondotti ad una malattia unitaria per substrato biologico e genetico, in cui è possibile identificare quadri con differente espressività clinica (fenotipica). Tale modello comprende tutte le condizioni che mostrano un'alterazione del tono dell'umore come elemento psicopatologico fondamentale, dalle forme attenuate subcliniche fino agli episodi franchi, in un continuum descrittivo: temperamenti e disturbi di personalità affettivi, distimia, ciclotimia, episodio depressivo singolo, depressione unipolare ricorrente, disturbo bipolare II, disturbo bipolare I (Akiskal, 1983). Da questi studi è possibile dedurre che vi è un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche che potenzialmente fanno capo ad un'unica suscettibilità, ma che risentono di componenti genetico-ambientali, che interagendo incidono sulla variabilità della manifestazione del genotipo sottostante.

In conclusione, per ottenere una definizione fenotipica attendibile e informativa utilizzabile soprattutto nell'ambito della ricerca psichiatrica, sarebbe quindi utile individuare fenotipi intermedi che facciano da ponte tra la definizione diagnostica più ampia dei principali sistemi diagnostici (ad esempio quelli contenuti nel DSM-IV TR) e le alterazioni genetiche supportate dagli studi precedentemente citati. In questo modo diventerebbe più agevole arrivare alla definizione dell'eziopatogenesi di tali malattie potendo individuare questi fenotipi intermedi nella popolazione di affetti in maniera più efficace, e in un

secondo momento correlarli direttamente con i risultati provenienti dalla ricerca genetica. Infatti ci sono geni più specifici per un fenotipo e altri meno specifici; questi potrebbero essere gli stessi geni che, in minor numero o in un diverso contesto ambientale, predispongono per certi aspetti di personalità nella popolazione generale. Questo livello intermedio di definizione fenotipica è stato denominato endofenotipo o fenotipo correlato. Esempi di questi endofenotipi sono alterazioni nella P50 dei potenziali uditivi evocati nella schizofrenia, indicativi di un alterato gating sensoriale, o endofenotipi promettenti quali riduzione del volume ippocampale e deficit neurocognitivi nei processi attentivi, mnemonici e delle funzioni cognitive sia nella schizofrenia che nel disturbo bipolare.

#### **1.4. Il Disturbo Bipolare: Classificazione DSM-5**

La nuova classificazione definita nell'ultima edizione del DSM-5, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, ha inserito il Disturbo Bipolare e disturbi correlati nella parte che concerne lo spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici e i disturbi depressivi, separandolo dai disturbi depressivi, ma considerandoli un collegamento fra le due classi diagnostiche per quanto riguarda la sintomatologia, la storia familiare e la genetica. Il capitolo comprende le seguenti diagnosi: disturbo bipolare I, disturbo bipolare II, disturbo ciclotimico, disturbo bipolare e disturbi correlati indotti da sostanze/farmaci, disturbo bipolare e disturbi correlati dovuto a un'altra condizione medica, disturbo bipolare e disturbi correlati con altra specificazione e disturbo bipolare e disturbi correlati senza specificazione. In questa sede saranno considerati il disturbo bipolare I e il disturbo bipolare II. Questi disturbi si possono definire un *melange* di disturbi che possono comprendere una o più manifestazioni patologiche diverse:

Episodio di depressione maggiore

Episodio maniacale

Episodio misto

Episodio ipomaniacale

### **Disturbo Bipolare I**

Secondo il DSM-5, perché si possa diagnosticare un disturbo bipolare I vi deve essere la presenza di un episodio maniacale, a cui può comunque far seguito un episodio ipomaniacale o depressivo maggiore. Durante l'episodio maniacale l'individuo ha un umore elevato in modo anormale e persistente, espanso o irritabile con un aumento dell'energia presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni per almeno una settimana (Criterio A). Quando l'umore è espanso o elevato si devono aggiungere almeno tre sintomi fra i seguenti (Criterio B):

- Autostima ipertrofica o grandiosità: sono presenti deliri di grandezza, un'autostima ipertrofica, l'impegno in progetti sovrapposti iniziati spesso con scarsa conoscenza dell'argomento.
- Diminuito bisogno di sonno: la riduzione del sonno è una delle caratteristiche peculiari che va dall'insonnia, dovuta a una incapacità dell'individuo di dormire anche per alcuni giorni di seguito senza sentirsi stanco, al sonno per la durata di poche ore dopo il quale l'individuo si sente riposato e pieno di energia.
- Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare: l'individuo presenta un eloquio rapido, pressante, parla ad alta voce e vi è difficoltà nell'interromperlo, spesso in modo intrusivo e non valutando il significato di quanto viene detto. Talvolta l'individuo inserisce nel discorso alcune scherzosità, giochi di parole, banalità divertenti, teatralità e manierismi drammatici, il canto. Quando l'umore è più

irritabile che espanso, l'eloquio dell'individuo presenta lamentele, commenti ostili o sfuriate, specie se si vuole interrompere.

- Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente: l'individuo non riesce a fermare i suoi pensieri e concretizzarli in un discorso di senso definito, e presenta un flusso continuo di eloquio accelerato con cambi rapidi di argomento. Quando la fuga di idee è grave, l'eloquio si presenta disorganizzato fino al punto che risulta difficile parlare.
- Distraibilità riferita od osservata dovuta a stimoli esterni non rilevanti o pertinenti: l'incapacità di filtrare gli stimoli esterni impedisce all'individuo di focalizzarsi su un discorso logico.
- Aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria immotivata non finalizzata: questa caratteristica si evidenzia spesso con un'eccessiva pianificazione e partecipazione ad attività multiple (sessuali, lavorative, politiche, religiose). Spesso aumenta la libido e l'attività sessuale, la socievolezza, e l'individuo diviene intrusivo e prepotente. Alcuni possono scrivere lettere prolisse, e-mail, messaggi su argomenti disparati ad amici o personaggi pubblici o ai media e aumenta anche l'agitazione psicomotoria o irrequietezza.
- Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose come acquisti incontrollati o comportamenti sessuali sconvenienti: gli acquisti sono effettuati senza controllo e senza effettiva necessità, oltre a non avere il denaro per il pagamento e in certi casi vengono dati ad altri. Il comportamento sessuale si altera dalla infedeltà fino ad avere incontri indiscriminati con sconosciuti senza considerare il rischio di malattie trasmissibili attraverso la via sessuale o altre conseguenze prodotte nella relazione.



Nel caso in cui l'umore sia irritabile a causa della negazione dei suoi desideri o se ha fatto uso di sostanze, vi dev'essere la presenza di quattro di questi sintomi. Vi può essere presenza di labilità (alternanza tra euforia, disforia e irritabilità) che provoca rapidi cambiamenti di umore in un periodo breve di tempo.

La compromissione marcata del funzionamento sociale e lavorativo o la richiesta di ospedalizzazione quale prevenzione a danni verso se stessi o gli altri, sono fattori determinanti l'episodio maniacale (Criterio C). Il Criterio C è soddisfatto anche da caratteristiche psicotiche.

Un episodio maniacale si può presentare anche dopo l'assunzione di un farmaco e la sua completa eliminazione dall'organismo (Criterio D), ma non si possono considerare episodi maniacali quelli che insorgono dopo l'assunzione di farmaci o trattamenti, sostanze di abuso, o altra condizione medica.

Le disposizioni del DSM-5 consigliano di essere cauti nel definire un episodio maniacale sulla base di uno o due sintomi specifici (particolarmente irritabilità, nervosismo o agitazione in seguito all'assunzione di antidepressivi).

Per fare diagnosi di disturbo bipolare vi deve essere l'evidenza di un episodio maniacale ma non necessariamente di un episodio ipomaniacale o depressivo, anche se questi possono verificarsi di seguito.

L'individuo che soffre di disturbo bipolare spesso non avverte di avere questa patologia, e di dover seguire una relativa terapia, assumendo un atteggiamento di resistenza. Alcuni individui marcano eccentricamente il loro aspetto esteriore con abiti eccentrici o trucco eccessivo per attirare sessualmente o giocano d'azzardo e hanno comportamenti antisociali, tanto da diventare ostili e fisicamente pericolosi per gli altri perché possono aggredirli o per se stessi perché a rischio suicidio. Talvolta vi sono individui che acquisiscono alcune capacità sensoriali: olfattiva o uditiva o visiva. La quasi totale mancanza di

giudizio, l'assenza di insight e l'iperattività portano a conseguenze catastrofiche dopo un episodio maniacale acuto. Vi sono casi in cui l'umore passa in modo rapido dalla rabbia alla depressione e i sintomi depressivi possono insorgere durante un episodio maniacale per la durata di momenti, ore e raramente giorni.

## **Disturbo Bipolare II**

I criteri diagnostici definiti nel DSM-5 per il disturbo bipolare II sono in relazione a un attuale o pregresso episodio ipomaniacale e a un attuale o pregresso episodio depressivo maggiore.

Da precisare innanzitutto che il disturbo bipolare II non è "una forma più lieve" del disturbo bipolare I, pur considerando differenze di base nella durata e gravità tra un episodio maniacale e ipomaniacale.

L'individuo con disturbo bipolare II presentano maggior cronicità trascorrendo mediamente maggior tempo nella fase depressiva della patologia. Frequentemente i sintomi depressivi e i sintomi ipomaniacali, e viceversa, si manifestano in concomitanza uno all'altro durante l'episodio misto, in prevalenza nelle donne. Vi sono individui con episodio di ipomania con caratteristiche miste che possono non riconoscere tali sintomi come ipomania e viverli come depressione. In questo caso aumentano sia l'energia che l'irritabilità.

La caratteristica del disturbo bipolare II è data da ricorrenti alterazioni dell'umore, con uno o più episodi depressivi maggiori, di almeno 2 settimane (Criteri a-C dell'episodio depressivo maggiore) e almeno un episodio ipomaniacale, di almeno 4 giorni (Criteri A-F dell'episodio ipomaniacale). L'episodio/i di umore deve presentare il numero di sintomi richiesto per la maggior parte del giorno, per quasi tutti i giorni provocando un cambiamento nel funzionamento e nel comportamento abituali. La manifestazione di un

episodio maniacale esclude automaticamente il disturbo bipolare II (Criterio B del disturbo bipolare II). Anche episodi depressivi indotti da sostanze/farmaci, o disturbo depressivo e disturbi correlati dovuto ad altra condizione medica, non rientrano nei criteri del disturbo bipolare II a meno che non proseguano dopo gli effetti fisiologici della sostanza soddisfacendo i criteri di durata per un episodio. Inoltre, tali episodi non devono essere spiegati con il disturbo schizoaffettivo, né sovrapposti a schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione (Criterio C del disturbo bipolare II). Sia gli episodi depressivi che le fluttuazioni ipomaniacali devono causare disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti (Criterio D del disturbo bipolare II), tranne che per l'episodio ipomaniacale perché con molta probabilità potrebbe rientrare in una diagnosi di episodio maniacale e soddisfare i criteri di disturbo bipolare I. Solitamente gli episodi depressivi maggiori sono più frequenti e hanno una durata maggiore di quelli del disturbo bipolare I.

Un individuo ricorre alle cure cliniche solitamente durante un episodio depressivo maggiore trascurando inizialmente gli episodi ipomaniacali, dato che di solito non causano compromissione come la provocano gli episodi depressivi maggiori o da un pattern persistente di fluttuazioni imprevedibili e variazioni d'umore, funzionamento interpersonale e lavorativo affidabili.

La diagnosi di disturbo bipolare II è spesso supportata da informazioni date da parenti e conoscenti, perché spesso un individuo non considera gli episodi ipomaniacali svantaggiosi o invalidanti. Tali episodi non sono da confondere con alcuni giorni di eutimia o recuperata energia o attività a seguito della remissione di un episodio depressivo maggiore, che solitamente nel disturbo bipolare II ha una durata più lunga durante l'arco della patologia che ha decorso

maggiormente cronico.

Una caratteristica che contraddistingue comunemente il disturbo bipolare II è l'impulsività, che può spingere l'individuo a tentativi di suicidio e all'abuso di sostanze con conseguenti disturbi. L'impulsività, però, si può riscontrare anche in presenza di disturbo di personalità, disturbo da uso di sostanze, disturbo d'ansia, un altro disturbo mentale, o da un'altra condizione medica. Anche se la relazione non è lineare, può essere presente in alcuni individui con disturbo bipolare II, una maggiore creatività che viene associata a forme più lievi di disturbo bipolare con una maggiore creatività rilevata nei familiari non affetti da disturbo. Questa maggiore creatività durante gli episodi ipomaniacali può essere un fattore che contrappone l'individuo al trattamento o all'aderenza dello stesso.

### **Nuova definizione degli stati misti del Disturbo Bipolare**

Nel DSM-IV TR era stata inserita la definizione "episodio misto dell'umore", pur mantenendo la nomenclatura degli episodi depressivi, maniacali e ipomaniacali. Il DSM-5 introduce il termine "*episode with mixed features specifier*" che viene applicato durante un episodio dell'umore quando siano presenti almeno tre sintomi sottosoglia della polarità opposta. Con questa modalità si può attribuire all'episodio maniacale del DB I, all'episodio ipomaniacale al DB I, II, NAS e al disturbo depressivo maggiore (DDM) e sono state definite tre categorie diagnostiche:

- Episodio depressivo maggiore con caratteristiche miste.
- Episodio maniacale con caratteristiche miste.
- Episodio ipomaniacale con caratteristiche miste.

Il DDM è tuttora escluso dallo spettro bipolare nel DSM-5 e sono stati introdotti nuovi criteri errati che porterebbero a non riconoscere la condizione clinica e a fraintenderla (DSM-5), si collega al concetto kraepeliano secondo cui esiste uno

“spettro dell’umore”. Lungo l’asse dello spettro si collocano alle due estremità la depressione unipolare e la mania pura relazionando così il DB e DDM (DSM-5

### **1.5. Il Disturbo Schizofrenico: Classificazione DSM-5**

Nel nuovo Manuale Diagnostico e Statistico per i Disturbi Mentali (DSM-5, 2013) sono state apportate alcune significative variazioni ai classici criteri diagnostici e classificativi per la schizofrenia espressi nel DSM-IV. Si elencano a seguire le principali:

*Criterio A: Sintomi caratteristici:*

- Non si considerano più deliri bizzarri o allucinazioni di tipo uditivo (una voce che continua a commentare il comportamento o i pensieri del soggetto, o di due o più voci che conversano tra loro) come sintomi di speciale attribuzione, sufficienti di per sé a soddisfare il criterio A. Si motiva tale variazione sulla base della scarsa specificità di questi sintomi e della difficoltà che si incontra nel distinguere deliri bizzarri e non bizzarri;
- Si ritiene necessaria la presenza di almeno un “sintomo positivo” (almeno uno tra deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato) per un’attribuzione più corretta della diagnosi di schizofrenia.

*Sottotipi*

Viene persa la classificazione in sottotipi (paranoide, disorganizzato, catatonico, indifferenziato, residuo) presente nel DSM-IV e basata sul sintomo prevalente al momento della diagnosi. Le ragioni che hanno portato alla soppressione di queste categorie sono la limitata stabilità diagnostica (quadri che si sovrappongono, shift nel tempo da un sottotipo all’altro etc.), bassa affidabilità e scarsa fondatezza degli stessi. Si eliminano inoltre perché non evidenziano

caratteristici pattern di risposta al trattamento farmacologico o di decorso longitudinale.

La sessione relativa ai sottotipi viene invece sostituita da una deputata alla Valutazione dimensionale della severità dei sintomi (cioè non solo la presenza/assenza di un sintomo o di un disturbo, ma anche la sua intensità) e alla categorizzazione delle varie tipologie espresse, che sono estremamente eterogenee tra i soggetti affetti da disturbi di tipo psicotico.

## 2. Funzionamento neurocognitivo del paziente schizofrenico

### 2.1. Le Disfunzioni cognitive

La schizofrenia è stata a lungo caratterizzata come una patologia cerebrale simile alla demenza (*dementia praecox*), tuttavia solo in epoca relativamente recente è emersa con chiarezza l'evidenza che le disfunzioni cognitive sono una caratteristica intrinseca della malattia e non secondarie a istituzionalizzazione, terapia farmacologica, severità e cronicità del decorso (Kremen et al., 2000).

All'esito di un acceso dibattito in ordine alla natura funzionale o organica della malattia (Palmer et al., 2009), la schizofrenia, attualmente, è considerata dalla maggior parte degli studiosi un disturbo neurobiologico accompagnato da deficit cognitivi (Lesh et al., 2011).

Anche Feinberg nel 1982 ipotizzava che la schizofrenia generasse da un'eccessiva distruzione delle sinapsi di connessione nella corteccia cerebrale durante lo sviluppo adolescenziale (Feinberg, 1982). Recentemente Insel ha proposto un *rethinking* della schizofrenia considerandola un disturbo del neurosviluppo con inizio nella vita prenatale

o perinatale, nel quale la comparsa della sintomatologia psicotica rappresenterebbe non più la fase iniziale della malattia, bensì la fase avanzata (Insel, 2010).

La visione della schizofrenia come un disturbo dello sviluppo prenatale e postnatale di origine neuroevolutiva ha costituito il punto di partenza per indagare la patologia in una prospettiva neurocognitiva. La ricerca interpreta oggi la schizofrenia come una patologia della neocorteccia il cui ruolo principale, prettamente cognitivo, è rappresentato dall'elaborazione delle

informazioni: le disfunzioni cognitive rappresentano perciò, in quest'ottica, una caratteristica centrale e persistente della malattia, nonché uno dei sintomi più importanti in relazione alla menomazione del 31 funzionamento psicosociale ed alle disabilità che ne derivano (Gold et al, 2002). "L'alterazione delle funzioni cognitive è considerato un segno patognomonico della schizofrenia": così Bleuler ha fornito il contributo storicamente più rilevante alla caratterizzazione dei deficit neurocognitivi nella schizofrenia, per come essi sono attualmente concettualizzati. Egli sostenne che i disturbi primari delle funzioni cognitive rappresentavano i fattori determinanti dei disturbi del pensiero di questi pazienti. Per comprendere la natura della schizofrenia era necessario, a giudizio di Bleuler, focalizzarsi sui sintomi che definì fondamentali, perduranti nel tempo, che costituiscono il nucleo centrale della malattia. Attualmente vi è consenso tra i ricercatori circa il fatto che i deficit cognitivi tendono ad essere relativamente indipendenti dalla sintomatologia psicotica, soprattutto dai sintomi positivi, rimanendo stabili durante tutta la durata di malattia, compresa l'età matura (Gold et al, 2002; Gold, 2004): tali disfunzioni sono evidenziabili già nel periodo premorbo, sono presenti al momento dell'esordio della malattia e persistono anche nei periodi di stabilità clinica, dopo la risoluzione delle fasi acute (Reichenberg e Harvey, 2007).

Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato la presenza di disturbi cognitivi nei pazienti affetti da schizofrenia (Keefe e Harvey, 2012).

I deficit cognitivi hanno dimostrato di essere in assoluto le manifestazioni cliniche che più strettamente correlano l'outcome funzionale, ovvero funzionamento sociale e qualità della vita (Green et al., 2000; Barch et al., 2012). In considerazione della loro importanza quale core feature della schizofrenia il DSM-V probabilmente raccomanderà l'effettuazione di una valutazione neuropsicologica nei soggetti con esordi psicotico (Reichenberg et



al., 2010). 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. Dai dati pubblicati risulta che in media la performance cognitiva risulta da 1 a 2 deviazioni standard al di sotto dei controlli sani in numerosi domini (Dickinson et al., 2007; Keefe et al., 2011). I deficit cognitivi risultano presenti già al primo episodio psicotico e interessano l'attenzione, la velocità di processazione, le funzioni esecutive, la working memory e la fluenza verbale, tutte funzioni la cui sede è localizzata a livello dei lobi frontali e temporali. Metanalisi basate sul confronto tra i risultati di studi trasversali su pazienti al primo episodio psicotico (Palmer et al., 2009; Heaton et al., 2001; Rund et al., 1998) sono approdate alla conclusione che le alterazioni cognitive rilevabili al primo episodio psicotico sono analoghe, sia per tipologia che per severità, a quelle presenti in pazienti cronici. Poiché le alterazioni sarebbero largamente equivalenti tra pazienti al primo episodio non trattati e pazienti cronici in trattamento, la compromissione cognitiva nei pazienti schizofrenici sarebbe caratterizzata da una sostanziale stabilità durante la storia naturale della malattia, senza risentire della cronicità del decorso che implica inevitabilmente ricadute sintomatologiche e prolungata esposizione alla terapia (Harvey et al., 2012). Le evidenze a sostegno di questa sostanziale stabilità dei deficit cognitivi si riferiscono all'intervallo di tempo che va dal primo episodio psicotico fino alla tarda mezza età, cioè intorno ai 60-65 anni. Non bisogna infatti dimenticare che lo span di età che va dalla prima adolescenza fino a 60-65 anni è quello per il quale esiste il maggior numero di studi in letteratura e quindi quello per il quale si possono trarre le conclusioni più sicure (Eyler et al., 2000; Gold et al., 2004; Palmer et al., 2009; Rajji et al.,

2009). Appare ampiamente condiviso che in un sbtest di pazienti si manifesti una progressione dei deficit con un andamento nettamente superiore rispetto a quello atteso nel normale invecchiamento (Friedman et al., 2001). Questo spiccato declino cognitivo correla coi seguenti fattori: età superiore ai 65 anni, storia di lunga istituzionalizzazione, sintomi psicotici più severi, livello educativo più basso.

Risultati di due meta-analisi riguardanti il Quoziente Intellettivo (QI) premorbo in soggetti che poi hanno sviluppato la schizofrenia riportano la presenza mediamente di un lieve deficit cognitivo premorbo, con un QI tra 90-95 rispetto a un QI medio della popolazione di 100, con una deviazione standard di 15 (Woodberry et al., 2008; Aylward et al., 1984).

In una review di Lesh et al. (2011) vengono citati numerosi studi nei quali anche soggetti ad alto rischio di sviluppare psicosi, intesi come parenti di primo grado di pazienti affetti da schizofrenia, presentano performance cognitive alterate, tra cui attenzione, funzioni esecutive e working memory, velocità di processazione e memoria verbale, anche se tali deficit risultano di entità minore rispetto ai soggetti al primo episodio psicotico (Tuolopoulou et al., 2003; Snitz et al., 2006). La compromissione delle funzioni cognitive quali attenzione, memoria episodica, memoria di lavoro, funzioni esecutive che si è dimostrata di intensità intermedia tra quella dei pazienti schizofrenici e i controlli sani è stata proposta come marker di vulnerabilità genetica per la malattia (Jabben et al., 2010).

I disturbi cognitivi inoltre risultano spesso correlati ai sintomi negativi e alla disorganizzazione (Schuepbach et al., 2002) e rivestono un ruolo fondamentale sul funzionamento globale del paziente. In particolare si è evidenziato che se da un lato attenzione, velocità di elaborazione e memoria risultano spesso predittori del tasso di occupazione, dall'altro la working memory sembra

influenzare maggiormente il funzionamento lavorativo (Shamsi et al., 2011). Inoltre si è osservato che i deficit cognitivi, in particolare la working memory e la memoria verbale a lungo termine, influiscono negativamente sull'aderenza terapeutica (Bhanji et al., 2004). Infine si è visto che una scarsa performance cognitiva, determinando un'alterazione del funzionamento sociale e un aumento dei ricoveri ospedalieri, incide sui costi diretti e indiretti della schizofrenia (Keefe e Harvey, 2012).



## 3. Funzionamento neurocognitivo del paziente bipolare

### 3.1. Le Disfunzioni cognitive

I dati di diverse meta-analisi confermano che la maggior parte dei pazienti con disturbo bipolare mostra disfunzione neurocognitiva, anche durante l'eutimia (Robinson et al., 2006, Bourne et al., 2013; Bortolato et al., 2015). Alcuni di questi deficit neurocognitivi sembrano essere presenti non solo all'inizio della malattia (Torres et al., 2010; Lee et al., 2014; Bora e Pantelis, 2015) ma anche in stadi premorbose prima dell'insorgenza della malattia (Martino et al., 2015). Secondo le più recenti metanalisi, i domini più colpiti, con dimensioni di effetto che vanno da moderate a alte, sono attenzione, apprendimento verbale e memoria, e funzioni esecutive, mentre l'intelligenza premorbose sembra essere preservata (Kurtz e Gerraty, 2009).

Sebbene le anomalie cognitive siano presenti in tutte le fasi della malattia, di solito sono più degne di nota durante gli episodi acuti (Kurtz e Gerraty, 2009). Poiché il disturbo bipolare ha un'elevata ereditabilità, non sorprende che i parenti e i figli non affetti da malattia di primo grado dei pazienti con disturbo bipolare presentino lievi disfunzioni cognitive (De la Serna et al., 2016). In questo senso, alcuni autori hanno suggerito che i deficit neurocognitivi potrebbero essere considerati come endofenotipi putativi del disturbo bipolare (Arts et al., 2008; Balanzá-Martínez et al., 2008; Bora et al., 2009). Negli ultimi 10 anni, anche in periodi di remissione (Samamé et al., 2012, 2015) vi sono evidenze crescenti di compromissione in alcuni domini della cognizione sociale. Non è ancora chiaro se i deficit neurocognitivi siano dovuti a anomalie dello sviluppo neurologico, alla progressione della malattia, o se riflettano parte di

entrambi i processi (Goodwin et al., 2008). Complessivamente, la disfunzione neurocognitiva nel disturbo bipolare sembra essere multifattoriale, dove una serie di fattori clinici è stata suggerita per esercitare qualche effetto, diretto o indiretto, sul funzionamento neurocognitivo. Ad esempio, nonostante le evidenze sugli studi longitudinali non siano completamente in accordo con una progressione neurocognitiva nel disturbo bipolare, come è stato menzionato in precedenza, molti degli studi trasversali puntano a un'associazione tra il numero di episodi affettivi e la compromissione neurocognitiva, suggerendo un declino cognitivo progressivo, specialmente con la ricomparsa di episodi maniacali (López-Jaramillo et al., 2010; Hellvin et al., 2012). Questo deficit cognitivo sembra essere presente dal primo episodio maniacale, sebbene i pazienti privi di episodi possano migliorare in modo ponderato nell'anno successivo al primo episodio maniacale (Kozicky et al., 2014).

La distribuzione dei deficit cognitivi in BD, come nella maggior parte degli aspetti di questa malattia, è eterogenea e complessa. Approssimativamente dal 40 al 60% dei pazienti bipolari evidenzia un danno cognitivo clinicamente significativo. All'interno dello spettro bipolare, ci sono alcune prove che il rischio di deterioramento cognitivo varia a seconda del sottotipo diagnostico e delle caratteristiche cliniche. Alcuni studi hanno rilevato che i deficit cognitivi sono più importanti nei pazienti con disturbo bipolare I versus bipolare II, sebbene questo risultato non sia coerente. Una prevalenza di episodi psicotici, più comuni nel Bipolare I rispetto al Bipolare II, è anche associata a una maggiore probabilità di deterioramento cognitivo.

Un recente studio di Burdick e colleghi ha eseguito un'analisi fattoriale dei cluster: circa il 40% dei pazienti mostrava un normale funzionamento cognitivo, il 30% presentava deficit selettivi nella memoria verbale, velocità di

elaborazione, attenzione e cognizione sociale ma con normale funzionamento e il 30% presentava un funzionamento cognitivo globale compromesso.

Il disturbo bipolare presenta, al pari di altre patologie psichiatriche quali schizofrenia e depressione unipolare, sintomi cognitivi la cui presenza è costante anche in fase di eutimia (Martinez-Aran et al., 2004; Robinson et al., 2006; Kurtz e Gerraty 2009). Ciò contribuisce all'assenza di un recupero funzionale completo interepisodico con importanti difficoltà psicosociali di questi pazienti anche durante i periodi di remissione clinica (Martino et al., 2009). La presenza di deficit cognitivi durante le fasi acute di malattia è un dato ampiamente riconosciuto in letteratura. In fase maniacale/stato misto prevalgono le alterazioni a carico di funzioni esecutive, memoria episodica e abilità visuospatiali (Sweeney et al., 2000), memoria verbale, attenzione e linguaggio (Kurtz e Gerraty, 2009). In fase depressiva le alterazioni invece sembrerebbero essere più limitate alla memoria episodica, al richiamo di dati a breve e lungo termine (Sweeney et al., 2000, Bearden et al., 2006), alla memoria verbale e fluenza fonemica (Kurtz e Gerraty, 2009). La presenza di deficit neurocognitivi è stata riscontrata anche durante le fasi di remissione clinica. Quattro recenti meta-analisi in materia hanno ottenuto risultati pressoché sovrapponibili, individuando i principali deficit a carico delle funzioni esecutive (working memory, fluenza categoriale, perseverazione), della memoria e apprendimento verbale, dell'attenzione visiva sostenuta (Robinson et al., 2006; Bora et al., 2009; Kurtz e Gerraty, 2009). Alcuni studi hanno ricercato l'eventuale presenza di alterazioni cognitive nei parenti di primo grado non affetti dei pazienti e nei pazienti all'esordio clinico. Frantom e coll. (Frantom et al., 2008) dimostrano la presenza in parenti di primo grado non affetti di soggetti con disturbo bipolare di lievi deficit cognitivi a carico di funzioni esecutive, abilità visuospatiali, memoria e apprendimento visivi di

grado intermedio tra i pazienti e i controlli sani; gli studi di Arts (Arts et al., 2007) e Bora (Bora et al., 2009) invece riportano lievi ma significative alterazioni delle funzioni esecutive, dell'attenzione e della memoria verbale nei parenti di primo grado non affetti. I parenti non affetti dunque dimostrano alterazioni nelle stesse reti neurali prefrontali e temporomediali responsabili della formazione della memoria verbale e delle funzioni esecutive (Strakowski et al., 2005); ciò li renderebbe vulnerabili a potenziali disregolazioni emozionali e cognitive (Balanza-Martinez et al., 2008). Infine Hellvin e coll. (Hellvin et al., 2012) riportano disfunzioni cognitive significative in attenzione, richiamo verbale, funzioni esecutive, in pazienti all'esordio di malattia con episodio maniacale suggerendo una loro comparsa precoce e pre-morbosa; tuttavia nei pazienti all'esordio l'entità di queste alterazioni è inferiore rispetto a pazienti con episodi multipli di malattia, chiamando in causa un ipotetico modello neuroprogressivo/degenerativo. Alterati processi di neurosviluppo sembrerebbero dunque avere un ruolo minore nell'eziopatogenesi delle disfunzioni cognitive nel disturbo bipolare, anche se Kapczinski e coll. (Kapczinski et al., 2008) considerano possibile una combinazione tra neurosviluppo e neurodegenerazione.

I principali fattori correlati a decorso, deficit cognitivi e outcome funzionale peggiore sono:

- Età d'esordio precoce (Martinez-Aran et al., 2004; Post et al., 2010)
- Elevato numero di episodi precedenti depressivi e maniacali (Robinson et al., 2006.)
- Elevato numero e maggiore durata dei ricoveri in ambiente ospedaliero (Robinson et al., 2006.)



- Durata complessiva maggiore di malattia (Robinson et al., 2006)
- Prolungato tempo intercorrente tra esordio e inizio del trattamento (Martinez-Aran et al., 2004; Post et al., 2010.)
- Componente psicotica (mania e depressione) (Simonsen et al., 2011)

L'entità della sintomatologia affettiva depressiva e maniacale, misurata rispettivamente dalle scale cliniche Ham-D e YMRS, durante gli episodi e in fase di remissione sembra non incidere in modo determinante, al pari dei fattori sopra elencati, sulle performance cognitive e sulla loro evoluzione nel tempo; la variazione nel tempo della severità sintomatologica sembra invece maggiormente correlata ai deficit cognitivi, soprattutto per quanto riguarda gli effetti dei sintomi depressivi su velocità di processazione delle informazioni, attenzione e memoria dichiarativa (Chaves et al., 2011).

L'alterazione a carico della memoria dichiarativa verbale, funzione neurocognitiva strettamente legata alla formazione ippocampale, nei pazienti con disturbo bipolare, rappresenta il dato più consistente emergente dalla letteratura in tema (MacQueen et al., 2005; Bearden et al., 2006; Robinson et al., 2006; Glahn et al., 2010), ed è stato associato ad un ridotto livello di funzionamento psicosociale e occupazionale e nel complesso ad un outcome peggiore (Dickerson et al., 2003; Martinez-Aran et al., 2007).

Alcuni autori hanno recentemente proposto che il disturbo bipolare possa comportare un progressivo decremento neurodegenerativo della funzione cognitiva e che sia associato a "neuroprogressione ". Sebbene vi sia qualche evidenza neurobiologica a favore di questo deterioramento cognitivo, il residuo numero di studi di follow-up a termine (da 3 a 10 anni) non sono riusciti a sostenere la tesi che le capacità cognitive decrescono a un ritmo più

veloce nei pazienti bipolari rispetto ai controlli normali. Tuttavia, recenti studi longitudinali hanno suggerito che i sintomi depressivi precedono e predicono il declino della memoria negli anziani non dementi, lasciando aperta la possibilità che i sintomi depressivi possano contribuire al declino dei pazienti bipolari se misurati longitudinalmente. Pertanto, a lungo termine, vi è qualche suggerimento che gli effetti cumulativi degli episodi di depressione dell'umore possano favorire il deterioramento cognitivo.

## 4. DATI SPERIMENTALI

### 4.1. Scopo dello studio

La schizofrenia è da molti anni al centro dell'interesse della ricerca in ambito psichiatrico, ma solo in tempi recenti gli studi hanno confrontato il disturbo schizofrenico con il disturbo bipolare e hanno considerato queste patologie in un'ottica di spettro e di continuum. In particolare, gli aspetti neurocognitivi di queste malattie rivestono oggi un'importanza crescente sia perché indicatori, ancor più della sintomatologia positiva, dell'outcome funzionale, sia perché possibili markers endofenotipici di vulnerabilità alla patologia. Tuttavia, piuttosto che un singolo profilo cognitivo corrispondente a ciascuna categoria diagnostica, studi recenti hanno identificato una significativa variabilità intra- e cross-diagnostica nei pazienti che presentano disfunzioni cognitive. L'obiettivo di questo studio è quello di contribuire alla letteratura sull'eterogeneità cognitiva nei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare identificando i subprofili cognitivi in una popolazione di pazienti con diagnosi di disturbo schizofrenico e disturbo bipolare.

Il presente studio si propone pertanto di:

1. Determinare affinità e differenze nelle performance neuropsicologiche in pazienti appartenenti allo spettro schizofrenico e bipolare, in fase di stabilità clinica, rispetto a soggetti di controllo e familiari di I grado dei pazienti non affetti da patologia psichiatrica;
2. Indagare eventuali correlazioni della performance cognitiva con alcune variabili cliniche come l'età, l'età di esordio e la durata di malattia;

3. Indagare la presenza di eterogeneità cognitiva nei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare identificando i subprofili cognitivi nella popolazione patologica e procedere con un'analisi dei cluster.

## **4.2. Materiali e metodi**

### **Selezione dei pazienti**

La popolazione considerata in questo studio è costituita da soggetti reclutati nell'ambito della Ricerca Sanitaria Finalizzata n° 293/208 della Regione Veneto: "Genotipi ed endofenotipi neurali e cognitivi nelle malattie psichiatriche complesse ad esordio precoce: una ricerca sui common genes nei disturbi dell'umore e nella schizofrenia" (approvata con DGR 1614 DEL 17/06/2008). Tutti i soggetti, dopo un colloquio informativo, hanno fornito un consenso scritto alla partecipazione volontaria al suddetto studio, dopo essere stati informati dei rischi e dei benefici a cui potevano andare incontro.

Il reclutamento è avvenuto presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Azienda ospedaliera di Conegliano (TV) e presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Padova.

Nel presente studio sono stati selezionati complessivamente 149 soggetti: un campione sperimentale composto da 50 pazienti affetti da disturbo bipolare (25 maschi e 25 femmine) e 38 pazienti affetti da schizofrenia (24 maschi e 14 femmine), un campione di controllo composto da 51 controlli sani (27 maschi e 24 femmine) e un campione di 10 familiari di I grado dei pazienti in assenza di patologia psichiatrica (5 maschi e 5 femmine).

L'età media dei pazienti è di 39,9 anni (SD 9,9 aa), mentre l'età media dei controlli sani e familiari è di 35,9 anni (SD 9,2 aa); la scolarità media dei pazienti è di 12,3 anni (SD 3,3 aa), la scolarità media dei controlli sani e

familiari è di 16,1 anni (SD 3,3 aa). Per le caratteristiche socio-demografiche dei gruppi si rimanda alla tabella 2.1.

I pazienti, sono stati selezionati sulla base di precisi criteri di inclusione e di esclusione, elencati a seguire:

#### Criteri di inclusione per i pazienti

- avere un'età compresa tra 18 e 55 anni;
- avere avuto un esordio precoce di malattia (entro i 35 anni);
- soddisfare i criteri DSM IV-TR per i disturbi afferenti allo spettro bipolare-schizofrenico (disturbi di personalità affettivi, disturbo depressivo ricorrente con esordio precoce, disturbo bipolare II, disturbo bipolare I, personalità schizoidi e schizotipiche, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante, schizofrenia);
- presentare una malattia in fase di stabilità psicopatologica (valutata dal punto di vista clinico e operativamente mediante una variazione del punteggio alla BPRS inferiore al 10% a distanza di almeno 4 settimane).

#### Criteri di esclusione per i pazienti

- soddisfare i criteri del DSM-TR per dipendenza da sostanze o severo/moderato abuso durante i 6 mesi precedenti all'arruolamento;
- presenza di familiarità psichiatrica entro il II grado di parentela;
- presenza di patologia medica severa o clinicamente instabile o comunque in grado di confondere l'attribuzione della diagnosi psichiatrica o la performance neurocognitiva;

- anamnesi positiva per trauma cranico con documentate sequele neurologiche e/o perdita di coscienza.

Per quanto riguarda il gruppo dei controlli sani, si è fatto riferimento ai seguenti criteri:

#### Criteri di inclusione per i controlli sani

- dovevano avere un'età compresa tra 18 e 55 anni;
- non presentare le caratteristiche elencate tra i seguenti criteri di esclusione.

#### Criteri di esclusione per i controlli sani

- avere anamnesi personale positiva per patologia psichiatrica;
- avere anamnesi familiare positiva (entro il II grado) per patologia psichiatrica;
- avere anamnesi positiva per abuso continuativo di sostanze pregresso e/o attuale, per patologia medica severa o clinicamente instabile o in grado di interferire con la performance neurocognitiva, per trauma cranico con sequele neurologiche o con perdita di coscienza.

I familiari di I grado sono stati inclusi secondo gli stessi criteri dei controlli sani, tranne- ovviamente- quello riguardante la familiarità psichiatrica.

		Bipolari n=50	Schizofrenici n=38	Controlli n= 51	Familiari n=10
<b>Età (Media ± DS)</b>		41,6 ± 10,6	37,8± 8,5	35,8± 9,6	36,4± 7,8
<b>Sesso (n°sogg e %)</b>	<b>M</b>	25 (50%)	24 (63,16%)	27 (52,94%)	5(50%)
	<b>F</b>	25 (50%)	14 (38,84%)	24 (47,06%)	5 (50%)
<b>Scolarità in anni (Media ± DS)</b>		12,7 ± 3,4	11,8 ± 3,2	16,5 ± 3,3	14,1 ± 3,1

TABELLA 4.2.1 Variabili socio- demografiche.

### **Diagnosi clinica e valutazione psicometrica**

La diagnosi psichiatrica è stata accertata con colloquio clinico strutturato, mediante l'intervista strutturata Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) mentre l'intensità della sintomatologia è stata valutata con adatte scale di valutazione psicometrica: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, Hamilton, 1960), Hamilton Anxiety Scale (HAS), Positive and Negative Symptom Scale (PANSS, Kay et al., 1987) Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al 1978), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall et al 1988) e Global Assessment of Functioning (Valutazione Globale del Funzionamento, GAF-VGF).

I pazienti sono stati valutati prospettivamente con un intervallo di tempo di almeno quattro settimane, tramite la BPRS. Quando potevano essere considerati stabili (ovvero in presenza di una valutazione del punteggio BPRS minore del 10% in un periodo di almeno 4 settimane) sono stati ritenuti idonei ad eseguire un approfondimento neuropsicologico.

Inoltre come variabili cliniche per il campione dei pazienti sono state prese in considerazione l'età, l'età di esordio della malattia (espressa in anni) e la durata di malattia (espressa in anni), vedi tabella 4.2.2.

<b>Eta' di esordio in anni (Media <math>\pm</math> SD)</b>	25,17 $\pm$ 8,54
<b>Durata di malattia in anni (Media <math>\pm</math> SD)</b>	15,59 $\pm$ 7,48
<b>BPRS</b>	45,01 $\pm$ 12,49
<b>VGF</b>	51,69 $\pm$ 15,80
<b>PANSS positive subscale</b>	17,57 $\pm$ 7,67
<b>PANSS negative subscale</b>	20,63 $\pm$ 8,69
<b>PANSS general psychopathology subscale</b>	33,63 $\pm$ 15,62
<b>YMRS</b>	7,97 $\pm$ 3,68
<b>HAM-D</b>	8,5 $\pm$ 4,51
<b>HAS</b>	9,39 $\pm$ 4,61

TABELLA 4.2.2 Variabili cliniche.

### ***M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview***

La Mini- International Neuropsychiatric Interview (MINI) è un'intervista utile a definire la diagnosi psichiatrica. La Mini, valuta 16 disturbi, a ciascuno dei quali corrisponde un modulo. Questo consiste in due domande iniziali che, in caso di risposte positive, indicano di proseguire con ulteriori domande per completare l'intero modulo, mentre in caso di risposte negative, fanno terminare il modulo, passando a quello successivo.

### ***Hamilton Rating Scale For Depression (HRDS o HAM-D)***

La scala serve a valutare quantitativamente la gravità delle condizioni del paziente e permette di documentare le modificazioni di tali condizioni. La HAM-D è adatta per pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi tipo. Nella valutazione si prendono in considerazione gli ultimi giorni fino a una



settimana prima dell'intervista. La scala è composta da 21 item. I primi 17 item sono considerati quelli specifici della depressione ed è su questi che di solito viene definito il cut-off di gravità. (cut-off  $\geq 25$  -> *Depressione grave*, cut-off 15-24 -> *Depressione moderata*, cut-off  $<15$  -> *Depressione lieve*).

### ***Young Mania Rating Scale (YMRS)***

E' una scala di 11 item che esplorano i sintomi chiave della mani (umore, attività motoria, disturbi quantitativi e formali del pensiero, la capacità critica, l'aggressività, la libido, il sonno e l'atteggiamento generale), ovvero i sintomi maggiormente presenti durante le fasi che vanno dall'ipomania alla mania più grave. La valutazione della gravità è fatta sulla base di ciò che il paziente riferisce circa le proprie condizioni nelle ultime 48 ore e dall'osservazione clinica durante l'intervista. La scala ha lo scopo di quantificare la mania e non quello di diagnosticarne la presenza. Gli item della scala sono valutati in parte in base ad una scala di 5 punti (da 0 a 4) e in parte a una scala con punteggio doppio (0-2-4-6-8) poiché i sintomi considerati sono di più difficile valutazione per la scarsa cooperazione dei pazienti durante lo stato di grave mania.

### ***Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)***

La scala si presenta in forma di intervista semistrutturata e valuta i sintomi positivi e negativi della schizofrenia. E' composta da 3 sottoscale e da 30 items: 7 compongono la scala Positiva, 7 la scala Negativa e 16 compongono la scala di Psicopatologia generale. Ha un'ottima validità e attendibilità e valuta, oltre ai sintomi positivi, negativi e i disturbi dell'umore associati, anche la gravità delle ricadute e la risposta ai trattamenti.

### ***Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)***

La scala BPRS fornisce una descrizione dello stato psichico della persona

mediante l'analisi delle sue funzioni psichiche e del comportamento. La somministrazione richiede un po' di tempo poiché il medico deve integrare i risultati emersi con l'osservazione clinica dei comportamenti emersi durante il colloquio. Comprende 24 elementi, ciascuno valutato con una scala a 7 livelli di gravità che vanno da “non presente” a “estremamente presente”.

### ***Valutazione Globale del Funzionamento (VGF)***

La VGF rileva il giudizio del clinico sul livello del funzionamento globale psicologico, sociale e lavorativo. E' suddivisa in 10 ambiti di funzionamento, che si riferiscono al periodo attuale (ultima settimana).

#### **4.3. Valutazione neurocognitiva**

I partecipanti allo studio, sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica utilizzando una batteria di test tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (E.N.B, Mondini et al., 2003). Di seguito riportiamo una descrizione dei singoli test e degli ambiti da questi valutati.

#### ***Digit span*** (adattata da Wechsler, 1945; Orsini et al 1987)

Lo scopo di questa prova è quello di valutare la potenziale capacità della memoria a breve termine (MBT) del soggetto attraverso la memorizzazione e la ripetizione di una serie più o meno lunga di cifre.

Il Digit Span è composto da due differenti test:

- Digit Forward (ripetizione di cifre in avanti)
- Digit Backward (ripetizione di cifre a rovescio).

Il test consiste di coppie di sequenze di numeri; l'esaminatore legge la sequenza numerica (al ritmo di una cifra al secondo e senza dare flessioni alla

voce). Quando l'esaminatore ha letto le cifre della serie, fa cenno al paziente di iniziare a ripetere. Se il paziente ripete correttamente la prima delle due prove disponibili per ogni livello allora si passa subito al livello successivo. Quando invece il paziente fallisce nella ripetizione di una prova di un certo livello, allora si somministra anche la seconda prova. Se fallisce anche nella seconda, ci si ferma e lo span è equivalente al numero di cifre del livello precedente. Lo span del paziente è considerato di ampiezza pari al numero di cifre che riesce a ripetere correttamente per almeno una volta, cioè a quello in cui il paziente ha ripetuto correttamente almeno una delle due serie. Se invece al secondo tentativo il paziente ripete correttamente, allora si passa al livello successivo.

Il punteggio massimo ottenibile è pari a 8. Le condizioni di fine prova consistono nella ripetizione corretta fino alla prova con 8 cifre o nell'incapacità di ripetere le due serie di uno stesso livello. Uno span di 6 o + è nei limiti di norma, uno span di 5 può essere ai margini dei limiti normali, uno span di 4 è considerato borderline, e 3 è deficitario.

***Trail making test-A*** (Reitan, 1958; adattato da Giovagnoli, Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli)

Lo scopo di questo test è quello di valutare la capacità di ricerca visuo-spaziale, di attenzione selettiva e di velocità psicomotoria del soggetto. L'esecuzione prevede che il paziente debba unire nella giusta sequenza dei cerchi contenenti i numeri da 1 a 25, il più rapidamente possibile, con un tratto di penna. Quando il paziente inizia a tracciare la linea in direzione del numero 2 si fa partire il cronometro, che verrà fermato all'arrivo al numero 25. Solo nel caso in cui il paziente non riesce a capire il compito, si ferma il cronometro per poi farlo ripartire dal punto in cui era stato fermato. Nel punteggio viene riportato il tempo impiegato (in secondi) e il numero di errori/correzioni, avvenuti

durante l'esecuzione della prova. Per quanto riguarda il punteggio massimo, non viene definita una velocità massima di esecuzione della prova. Le condizioni di fine prova consistono nell'esecuzione completa della parte A; nel far trascorrere 4 minuti dall'inizio della prova; nel causare due interruzioni del cronometraggio; nel commettere più di due errori.

***Trail making test-B*** (Reitan, 1958; adattato da Giovagnoli, Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli)

Lo scopo di questo test è quello di valutare la velocità psicomotoria, la capacità di ricerca visuo-spaziale, la memoria di lavoro e soprattutto l'attenzione selettiva, divisa e alternata. Il paziente deve unire nella giusta sequenza alternativamente dei numeri, da 1 a 13 e delle lettere da A ad N; questo implica la capacità di mantenere e aggiornare costantemente l'attenzione su due serie che si alternano, quella numerica e quella alfabetica. Si procede alla somministrazione del TMT-B solo se il paziente è stato in grado di eseguire il TMT-A. Quando il paziente inizia a tracciare la linea in direzione della lettera A si fa partire il cronometro, che verrà fermato all'arrivo alla lettera N.

Se il numero di errori è superiore a tre, si interrompe la prova perché significa che il Paziente non è in grado di mantenere l'attenzione sulle due serie contemporaneamente. Nel punteggio finale viene riportato il tempo impiegato (in secondi) e il numero di errori/correzioni compiuti durante l'esecuzione della prova. Le condizioni di fine prova consistono nell'esecuzione completa della parte B; nel far trascorrere 7 minuti dall'inizio della prova; nel causare più di tre interruzioni del cronometro; nel commettere più di tre errori. Per quanto riguarda il punteggio massimo, non viene definita una velocità massima di esecuzione della prova.

### ***Test di memoria con interferenza (Doppio compito)*** (Mondini et al., 2003)

Lo scopo di questo test è quello di valutare la memoria di lavoro. Viene chiesto al paziente di tenere a mente tre consonanti, nell'ordine in cui gli vengono dette, e contemporaneamente sommare ad alta voce due o tre cifre a un certo valore numerico (compito distraente che impedisca la reiterazione subvocalica). Si eseguono tre prove con un'interferenza di 10 secondi e altre tre prove con un'interferenza di 30 secondi. Per ogni prova sia a 10 sia a 30 secondi di ritenzione si contano quante sono le lettere riportate correttamente e nella giusta posizione (lettere e posizioni corrette) e quante sono invece le lettere riportate correttamente indipendentemente dalla posizione (solo lettere corrette). Il punteggio massimo ottenibile è pari a 9 sia per la parte a 10 secondi sia per la parte a 30 secondi.

### ***Memoria di prosa immediata*** (Spinnler e Tognoni, 1987)

Lo scopo principale del test è quello di valutare la capacità di memorizzare un racconto. Tuttavia la prova implica anche l'impiego di meccanismi di integrazione delle informazioni che vengono fornite, per permettere la comprensione verbale, e successivamente coinvolge meccanismi di pianificazione, per la strutturazione delle informazioni memorizzate che devono essere ripetute in modo coerente. L'esaminatore inizia a leggere una storia con ritmo regolare e mantenendo la normale intonazione narrativa. Si chiederà poi al paziente di ripetere tutto ciò che ricorda di quello che gli è stato appena letto (rievocazione immediata).

Va considerato il numero di items correttamente riportati. È importante valutare anche la capacità del paziente di riportare gli elementi più rilevanti del racconto rispetto ai dettagli nonché l'ordine o l'organizzazione della struttura

della storia. È importante annotare la presenza di possibili confabulazioni. Il punteggio massimo ottenibile è pari a 28.

***Memoria di prosa differita*** (Spinnler e Tognoni, 1987)

Dopo la prima rievocazione, l'esaminatore legge una seconda volta il racconto e avvertendo il paziente che dovrà rievocarlo solo successivamente, dopo lo svolgimento di un altro compito (il test delle figure aggrovigliate, la cui durata complessiva è di circa 5 minuti). La valutazione qualitativa e quantitativa sono analoghe a quelle della memoria di prosa immediata, salvo che nella memoria di prosa differita verrà considerato soprattutto il confronto tra le due prestazioni: per esempio se nella seconda parte il paziente è in grado di riportare un numero maggiore di dettagli. Il punteggio massimo ottenibile è pari a 28.

***Fluenza fonemica*** (Mondini et al., 2003)

Lo scopo di questo test è quello di verificare la capacità del soggetto di recuperare parole dal lessico, selezionandole sulla base del fonema iniziale. Vengono testate le abilità di accesso e di recupero lessicale oltre che la capacità di selezionare un'adeguata strategia di ricerca (ovvero le funzioni esecutive). Il test richiede la produzione verbale di parole per tre differenti fonemi (lettere C, P, S); viene lasciato al paziente un minuto di tempo per ogni fonema. Il paziente viene istruito a dire tutte le parole che gli vengono in mente e iniziano con una certa lettera, omettendo nomi di persona e nomi di città. Il cronometro parte quando terminate le istruzioni e fornito qualche esempio viene chiesto al paziente di continuare. Trascorso un minuto di tempo si chiede al paziente di fermarsi e si passa alla lettera successiva. Le condizioni di fine prova consistono nel fatto che è trascorso almeno 1 minuto dall'inizio di ciascuna sottoprova. Il

punteggio massimo ottenibile è pari al numero degli elementi riportati dal soggetto in un tempo prestabilito. Nel protocollo vengono registrati fino a un massimo di 34 vocaboli per fonema.

**Stime cognitive** (Mondini et al 2003)

Lo scopo di questo test è quello di valutare la capacità di risposta del soggetto di fronte a richieste che non necessariamente prevedono una risposta univoca e precisa ma che necessitano di una stima rispetto alle conoscenze generali del mondo. La tabella riporta i valori entro i quali può ritenersi accettabile la stima fornita dal paziente per ciascuno dei quesiti delle stime cognitive. Questi valori non variano fra le diverse fasce di età e di scolarità tanto che lo stesso range viene utilizzato per qualsiasi gruppo di età e scolarità.

Verrà dato un punteggio di 1 quando la risposta data rientra nei parametri di accettabilità, 0 quando si colloca all'esterno di tali parametri. Il punteggio massimo ottenibile è pari a 5.

Domande	Minimo	Massimo
Costo di un litro di latte fresco	50 cent	2 euro
Distanza Milano - Roma	300 km	800 km
Lunghezza di una chitarra	70 cm	150 cm
Durata della messa	30 min	60 min
Numero di canguri in Olanda	Nessuno*	

TABELLA 4.3 Cut off test stime cognitive

### ***Winsconsin Card Sorting Test*** (Berg 1948; Grant e Berg 1948)

Il WCST è una prova per esaminare le funzioni frontali del paziente; usato per valutare la flessibilità nella scelta delle strategie nel problem solving e utilizzato per la valutazione dell'incapacità di astrazione oltre che della perseverazione.

Sono utilizzate 128 carte definite "carte risposta" costruite in modo tale che ciascuna carta contenga da una a quattro figure identiche di un singolo colore. Le quattro figure usate sono: STELLE , CROCI, TRIANGOLI e CERCHI. I quattro colori usati sono: ROSSO, GIALLO, BLU, VERDE. Una singola carta può avere per esempio quattro triangoli verdi oppure due cerchi gialli. Quattro di queste 128 carte vengono definite "carte stimolo" o "carte guida": la prima raffigurante un triangolo rosso, la seconda raffigurante due stelle verdi, la terza con tre croci gialle e l'ultima con quattro cerchi blu. Le quattro "carte stimolo" o "carte guida" vengono disposte dinanzi al soggetto da sinistra verso destra in questo medesimo ordine: carta con un triangolo rosso, carta con due stelle verdi, carta con tre croci gialle e carta con quattro cerchi blu.

Il soggetto riceve un primo pacco di carte risposta e viene così istruito: "Queste che ha davanti sono quattro carte guida; vorrei che lei mettesse ciascuna di queste carte che le ho dato in mano sotto una delle carte guida dove lei pensa che sia opportuno metterle. Io le dirò se ciò che fa è giusto o sbagliato". Se il soggetto facesse domande su come classificare le carte che ha in mano ( Es. secondo la forma , il numero delle figure, ecc...) gli verrebbe risposto così: "Le dirò io se è giusto o sbagliato dopo che ha collocato la carta". La categoria corretta deve essere anticipatamente decisa dall'esaminatore e non deve essere mai svelata al paziente durante la prova; il soggetto inizia a disporre le carte una alla volta e viene informato se quello che ha fatto è giusto o no. La



prima categoria da seguire è il colore; dopo che ha dato 10 risposte ESATTE e CONSECUTIVE l'una all'altra si passa alla categoria successiva che è la forma. Dopo 10 risposte esatte e consecutive si passa al numero e quindi si ricomincia un altro ciclo di tre categorie ( colore, forma, numero ). Il test si conclude quando vengono completate tutte le sei categorie (colore, forma e numero per due volte) o vengono distribuite tutte le 128 carte.

Durante il corso della prova al soggetto non è permesso di cambiare una sua risposta definita dall'esaminatore come non corretta una volta che è stata data. L'esaminatore non deve MAI avvertire il soggetto che il criterio cambia. Si considera come esito positivo la scelta corretta e consecutiva di 10 carte per ciascuna categoria ( Es. presupponendo quale criterio adottato la scelta della categoria colore, il soggetto deve collocare consecutivamente 10 carte ad essa appartenenti ). Qualora si verificasse una interruzione nella sequenza della categoria in corso si dovrà necessariamente ritornare all'inizio della stessa. Alla fine della prova si chiede al soggetto quale metodo ha seguito nel collocare le carte.

L'utilizzo di questo test è indicato per lo studio e l'approfondimento di pazienti con lesioni frontali; essi presentano tipici disturbi del ragionamento astratto, disturbi attentivi, difficoltà nella formulazione di strategie per la risoluzione di un compito, incapacità di fare inferenze di ordine superiore ( come ad esempio definire proverbi, classificare, definire il significato delle parole, ecc...), flessibilità mentale e ultima ma non per questo la meno importante la perseverazione.

Il test di selezione di carte di Wisconsin viene in genere usato per valutare la flessibilità delle strategie nel problem solving ed inoltre la sensibilità del

paziente al feedback proveniente dal risultato della propria esecuzione. Inoltre il test sembra particolarmente appropriato per lo studio della perseverazione: fu Milner ( 1963 ) a riportare ricerche da lui svolte in merito, verificando che soggetti con lesione frontale dorsolaterale dell'emisfero sinistro commettevano un maggior numero di errori perseveratori e raggiungevano un numero inferiore di categorie. Il WCST sembra essere sensibile a varie popolazioni cliniche, sia di ordine strutturale come i traumatizzati cranici che di ordine funzionale come gli schizofrenici ed i depressi.

#### **4.4.      Analisi statistica**

Per le variabili a distribuzione normale è stata utilizzato il T test per i confronti in media fra 2 gruppi o l'Analisi della Varianza per i confronti fra più di 2 gruppi. Analogamente, per le variabili a distribuzione non normale è stata utilizzato il test di Mann-Witney per i confronti fra 2 gruppi o il test di Kruskal-Vallis per i confronti fra più di 2 gruppi. Per le variabili qualitative sconnesse è stato usato il Chi quadrato di Pearson. L'eventuale correlazione lineare fra 2 variabili è stata testata usando il Rho di Spearman. L'Analisi fattoriale è stata utilizzata per identificare una eventuale struttura per domini (assi) delle variabili rappresentate tramite Z score (Digit span forward e Backward, Memoria di prosa immediata e differita, Memoria con interferenza 10sec. e 30 sec., TMT a e TMT B, Fluenza verbale e Stime cognitive). In particolare è stata utilizzata la VARIMAX normalization. L'analisi di regressione logistica binaria (metodo forward regression) è stata utilizzata ponendo come variabile dipendente l'appartenenza al gruppo "Bipolari" o "Schizofrenici" e come variabili indipendenti quelle che erano risultate significativamente associate in analisi

monovariata al gruppo, per identificare quali di esse fossero le vere variabili indipendenti. Il livello di significatività prefissato è stato  $p < 0.05$ .



## 5. RISULTATI

### 5.1. Analisi delle variabili socio - demografiche e cliniche

Sono stati considerati 149 soggetti, di cui 68 femmine e 81 maschi, appartenenti a 4 gruppi:

1. S=Schizofrenici: costituito da 38 pazienti (F=14; M=24);
2. BP=Bipolari: costituito da 50 pazienti (F=25; M=25);
3. CTRL=Controlli: costituito da 51 pazienti (F=24; M=27);
4. FAM=Familiari: costituito da 10 pazienti (F=5; M=5).

La distribuzione del sesso non era significativamente diversa fra i gruppi ( $p=0.64$ ).

L'età media di tutta la popolazione era di  $38.3 \pm 9.8$  anni.

Si è evidenziata una differenza significativa nell'età media dei diversi gruppi ( $p=0.022$ ), avendo il gruppo BP un'età media significativamente superiore ( $41.6 \pm 10.6$  anni) rispetto al gruppo CTRL ( $35.8 \pm 9.6$  anni), ( $p=0.03$ ).

Nell'intera popolazione, l'età media delle femmine ( $40.8 \pm 9.1$  anni) era significativamente ( $p=0.0044$ ) superiore all'età media dei maschi ( $36.2 \pm 9.9$  anni).

		Bipolari n=50	Schizofrenici n=38	Controlli n= 51	Familiari n=10
<b>Età (Media ± DS)</b>		41,6 ± 10,6	37,8± 8,5	35,8± 9,6	36,4± 7,8
<b>Sesso (n°sogg e %)</b>	<b>M</b>	25 (50%)	24 (63,16%)	27 (52,94%)	5(50%)
	<b>F</b>	25 (50%)	14 (38,84%)	24 (47,06%)	5 (50%)
<b>Scolarità in anni (Media ± DS)</b>		12,7 ± 3,4	11,8 ± 3,2	16,5 ± 3,3	14,1 ± 3,1

TABELLA 5.1 Variabili socio-demografiche

	MEDIA M	MEDIA F	t-value	df	p	Valid NM	Valid NF	Std.Dev.M	Std.Dev.F
ETA'	36.24691	40.79412	-2.89267	147	0.004401	81	68	9.963095	9.049712

TABELLA 5.1.1 Confronti età e sesso nel campione totale

## 5.2. Valutazione neuropsicologica

Tutti i pazienti e tutti i controlli e familiari sono stati sottoposti ad una batteria di 10 test neuropsicologici tratti dal manuale della batteria neuropsicologica E.N.B. (Mondini et al. 2003) e al test WCST (Berg 1948; Grant e Berg 1948). La valutazione neuropsicologica ha avuto una durata di circa 2 ore. La scelta dei test da utilizzare si è basata sulle indicazioni emerse dalla letteratura circa i deficit cognitivi riscontrati nei pazienti bipolari e nei pazienti schizofrenici e dalla specificità del test nel misurare la funzione deficitaria. Sono stati selezionati uno o più test per valutare diverse funzioni cognitive raggruppate nei 4 domini cognitivi (Funzioni esecutive, Memoria, Attenzione, Linguaggio), sulla base anche della disponibilità dei dati normativi italiani per ciascun test.

La batteria è risultata così costituita: Digit span Forward, Digit span Backward, Memoria di prosa immediata, Memoria di prosa differita, Memoria con interferenza 10 sec., Memoria con interferenza 30 sec., Trail making test A,

Trail making test B, Fluenza verbale e Stime cognitive. Da questa batteria di 10 test sono stati ottenuti dei punteggi grezzi che sono stati corretti in base all'età e alla scolarità, confrontati con i dati normativi ed espressi in forma di punteggi z e/o di punteggi equivalenti.

I punteggi ottenuti al test WCST sono stati analizzati con l'Anova di Kruskal Wallis.

Z SCORE	Media BP	Media S	t-value	df	p	Valid N BP	Valid N S	Std.Dev. BP	Std.Dev. S
DIGIT SPAN FORWARD	-0.525	-0.954	2.213	86	0.029564	50	38	0.958658	0.816577
DIGIT SPAN BACKWARD	-2.075	-2.319	1.008	86	0.316499	50	38	1.124836	1.125367
MEMORIA PROSA IMMEDIATA	-1.222	-1.745	2.517	86	0.013704	50	38	1.040311	0.856183
MEMORIA PROSA DIFFERITA	-0.940	-1.384	2.211	85	0.029694	49	38	0.886425	0.978133
M. INTERFERENZA 10 sec.	-0.711	-1.437	2.086	85	0.040016	50	37	1.567977	1.654463
M. INTERFERENZA 30 sec.	-0.556	-1.322	3.016	81	0.003418	48	35	0.951045	1.365169
TMT A	-0.789	-1.456	1.476	86	0.14371	50	38	1.944868	2.283009
TMT B	-1.239	-1.63388	0.859	79	0.393211	44	37	1.681448	2.433842
FLUENZA VERBALE STIME COGNITIVE	-1.266	-1.496	1.176766	86	0.242536	50	38	0.992109	0.781351
	-0.46651	-1.078	1.509	86	0.135001	50	38	1.693773	2.105296

TABELLA 5.2 Prestazioni test neurocognitivi ENB, confronto tra gruppi

Si nota che in tutte le prestazioni lo Z-score medio è superiore nel gruppo dei pazienti Schizofrenici (S), suggerendo una prestazione peggiore rispetto ai pazienti bipolari (BP). I risultati sono sovrapponibili e la significatività è raggiunta in 5 test (Digit span forward, Memoria di prosa prosa immediata, Memoria di prosa differita, Memoria con interferenza 10 sec., Memoria con interferenza 30 sec.) ma con la correzione di Bonferroni permane significativa solo la prestazione ottenuta nel test Memoria con interferenza a 30 sec. Nel confronto tra i due gruppi patologici, il gruppo BP mostra una minor compromissione in tutti gli items ma la differenza non raggiunge la

significatività statistica tranne in uno di essi: entrambi i gruppi patologici sono nettamente compromessi dal punto di vista cognitivo in fase di stabilità clinica. Il gruppo dei familiari (F) non si discosta dai valori riscontrati nei controlli tranne in alcuni test, dove c'è una tendenza ad avvicinarsi al gruppo dei pazienti bipolari (BP). Tali risultati però non raggiungono significato statistico data l'esiguità del campione di familiari. La performance cognitiva del gruppo di pazienti vs controlli è risultata significativamente peggiore in tutte le aree di funzionamento esaminate.

La rappresentazione a radar è ottenuta considerando la media dei controlli come linea di base:

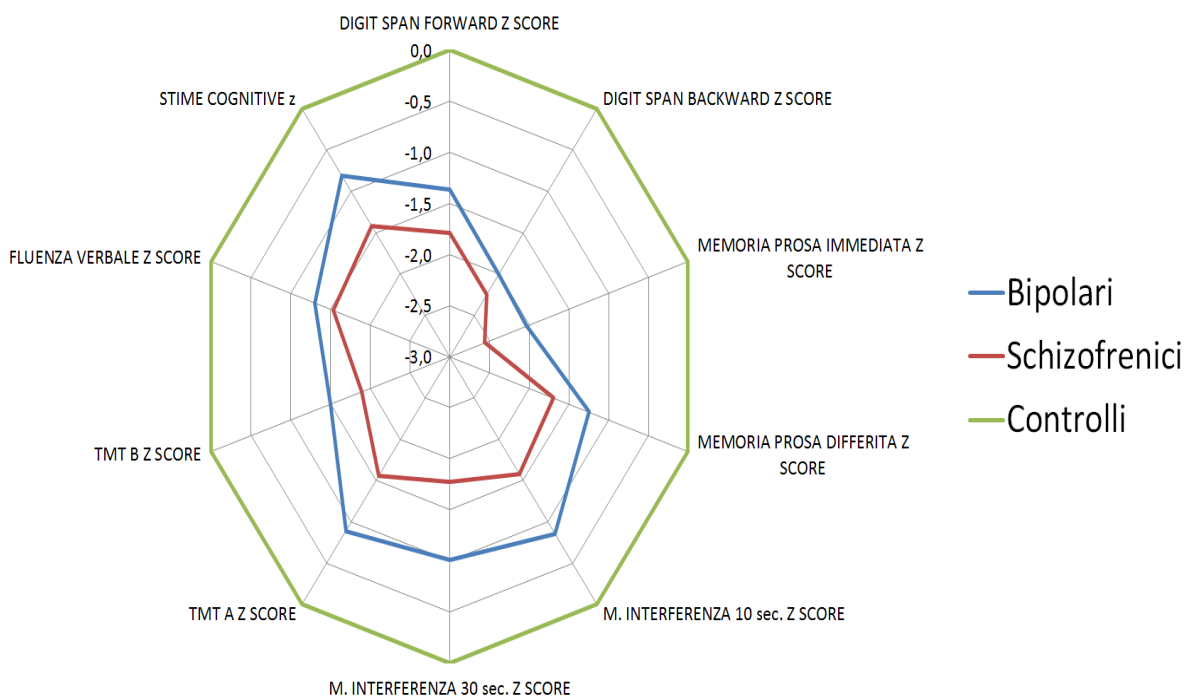


Grafico 5.2 Prestazioni ai test neurocognitivi ENB, confronto tra gruppi

Spettro schizofrenico e spettro bipolare condividono lo stesso profilo di alterazioni neurocognitive con poche differenze solo quantitative, per lo più non significative.



La presenza di un profilo di compromissione cognitiva simile, ma con deficit lievemente meno gravi nei PB, rafforza l'ipotesi di un continuum tra spettro schizofrenico e spettro affettivo-bipolare.

Per indagare la presenza di eterogeneità cognitiva nei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare abbiamo quindi proceduto all'Analisi Fattoriale nei gruppi patologici per identificare i subprofili cognitivi nella popolazione patologica e procedere con un'analisi dei cluster.

Il grafico degli autovalori mostra che il numero critico di fattori è pari a 2.

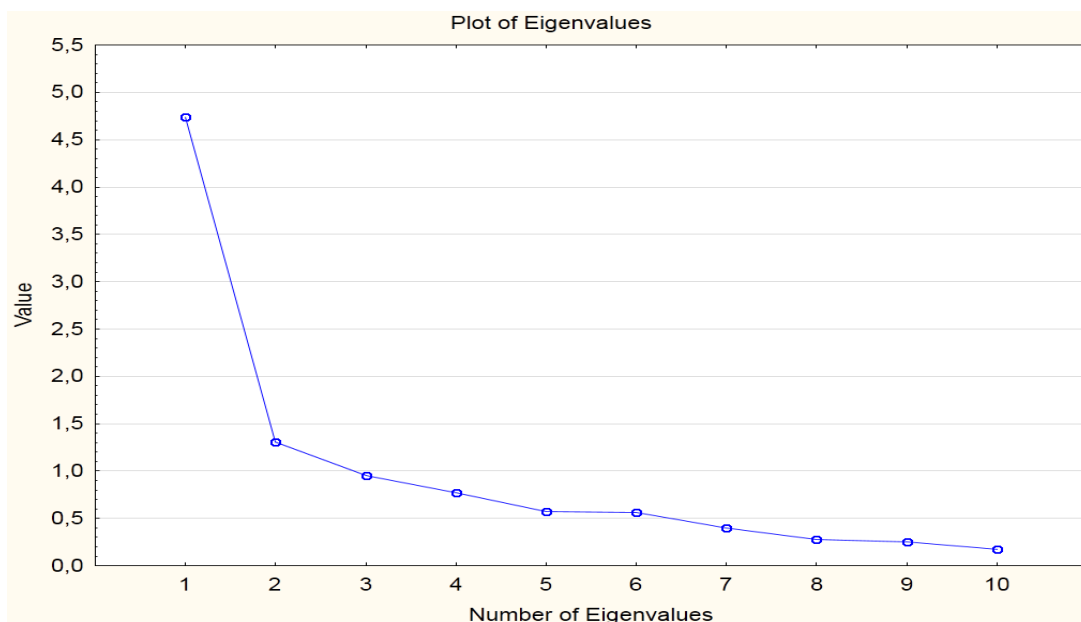


GRAFICO 5.2.1 Grafico autovalori, Analisi fattoriale

L'analisi prenderà quindi in considerazione 2 fattori. La seguente tabella mostra la proporzione di saturazione di ciascun test della batteria lungo i 2 assi. In rosso le saturazioni oltre il 70%:

	Pesi fattoriali (Varimax normalized) Estrazione: componenti principali (Pesi marcati sono >,700000)	
Variable	Factor 1	Factor 2
DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	0,647657	0,324796
DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	0,740159	0,311198
MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	0,799155	0,338921
MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	0,730396	0,319855
M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	0,249564	0,772827
M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	0,415397	0,704789
TMT A Z SCORE	-0,025595	0,733775
TMT B Z SCORE	0,323723	0,730747
FLUENZA VERBALE Z SCORE	0,678769	0,241928
STIME COGNITIVE z	0,645600	-0,199651

TABELLA 5.2.1 Fattore 1 e Fattore 2, Analisi fattoriale.

Tale modello spiega il 60% della varianza; al primo fattore sono associati:

FATTORE 1	
MEMORIA PROSA IMMEDIATA	0,799155
TMT B	0,79364
DIGIT SPAN BACKWARD	0,740159
MEMORIA PROSA DIFFERITA	0,730396
FLUENZA VERBALE	0,678769

Al secondo fattore:

FATTORE 2	
M. INTERFERENZA 10 sec.	0,772827
TMT A	0,733775
TMT B	0,730747.
M. INTERFERENZA 30 sec.	0,704789

Come si può osservare, i due fattori identificati con l'analisi fattoriale, raggruppano i test che misurano le funzioni cognitive di due domini cognitivi, entrambi compromessi nei due gruppi patologici, ovvero: Funzioni esecutive (Fattore 1) e Attenzione (Fattore 2). Nello specifico i test che determinano il FATTORE 1 ( Memoria di prosa immediata e differita, Fluenza verbale, TMT B e Digit span backward) pur essendo dei test specifici per misurare la memoria, la fluenza verbale e l'attenzione divisa, alternata e sostenuta, condividono anche processi cognitivi delle funzioni cognitive superiori che possono determinare l'esito negativo nelle prestazioni ai test, come la flessibilità cognitiva, la disinibizione, la pianificazione e la perseverazione, tutte funzioni che rientrano nel dominio delle funzioni esecutive ( vedi tabella 4.2.2). Tali funzioni possono determinare una compromissione da danno secondario (il profilo neuropsicologico del Fattore 1 nei gruppi patologici potrebbe essere correlato a pazienti con alterazioni funzionali e/o morfologiche circoscritte al lobo fronto-temporale o da alterazione dei fasci di connessione con l'ippocampo). e non primario ( alterazioni funzionali e morfologiche dell'ippocampo).

Per quanto riguarda il FATTORE 2, i test che determinano tale fattore, misurano la memoria di lavoro e l'attenzione divisa, alternata e sostenuta. In questo caso, la funzione cognitiva condivisa che può determinare l'esito negativo della prestazione nei due gruppi patologici è l'attenzione, nello specifico sostenuta e alternata. Quindi, i pazienti dei due gruppi patologici che condividono il profilo neuropsicologico identificato dal Fattore 2, molto probabilmente hanno una compromissione maggiore nel dominio dell'attenzione (vedi tabella 5.2.2).

Lo studio di specifici cluster neuropsicologici potrebbe essere utile per identificare sottoprofili cognitivi nei pazienti bipolari e schizofrenici, utili per la

progettazione di interventi riabilitativi specifici, in questo caso con interventi sulla riabilitazione delle funzioni esecutive e/o memoria oppure dell'attenzione a seconda del cluster a cui i pazienti appartengono.

DOMINIO	FUNZIONE	TEST	
Funzioni esecutive	Flessibilità cognitiva	Digit span backward	FATTORE 1
	Perseverazione	Fluenza fonemica	
	Dinibizione	Stime cognitive	
	Problem solving	Memoria di prosa immediata	
	decision making	Memoria di prosa differita	
	astrazione	Memoria con interferenza 10' e 30'	
	pianificazione	WCST	
Attenzione	Attenzione semplice	Digit span	FATTORE 2
	Attenzione sostenuta	TMT A	
	Attenzione divisa, alternata	TMT B	
		Memoria con interferenza	
		Test delle figure aggrovigliate	
Linguaggio	Denominazione comprensione, produzione	Fluenza fonemica	
		Memoria di prosa immediata	
		Test delle figure aggrovigliate	
Memoria	Memoria visiva	Digit span	
	memoria verbale BT	Memoria di prosa immediata	
	Recupero memoria verbale lungo termine semantica	Memoria di prosa differita	
		Memoria con interferenza	
		TMT B	
	Test delle figure aggrovigliate		

TABELLA 5.2.2 Domini cognitivi, funzione e test.

Abbiamo voluto verificare se si può identificare quale gruppo patologico tra bipolari e schizofrenici si identifica con il profilo neuropsicologico del FATTORE 1 o del FATTORE 2.

Dalla tabella 5.2 in cui si confrontavano i valori Z dei test rispetto a BP e S, ricaviamo 5 test che mostrano differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

T-tests; Gruppi: Gruppo 1: BP Gruppo 2: S												
	MeanBP	MeanS	t-value	df	p	Valid NBP	Valid NS	Std.Dev.BP	Std.Dev.S	F-ratio	Variances	pVariances
DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	-0,52504	-0,95376	221,275	86	0,029564	50	38	0,958658	0,816577	1,378,265	0,311826	
MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	-122,178	-174,465	2,516,623	86	0,013704	50	38	1,040,311	0,856183	1,476,364	0,219414	
MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	-0,94024	-138,357	2,211,371	85	0,029694	49	38	0,886425	0,978133	121,762	0,516836	
M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	-0,71055	-143,653	2,085,571	85	0,040016	50	37	1,567,977	1,654,463	1,113,357	0,718407	
M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	-0,55561	-13,221	3,016,256	81	0,003418	48	35	0,951045	1,365,169	2,060,493	0,021845	

TABELLA 5.2.3 Z-score significativi, confronto tra gruppi patologici

Usando la regressione logistica binaria con metodo Stepwise in avanti, e ponendo BP e S come variabile dipendente e le 5 sopra come indipendenti, si dimostra che solo il test Memoria con interferenza 30 sec rimane significativamente associato al tipo di patologia ( $p=0.011$ ), con la seguente tabella di classificazione:

<b>Tabella di classificazione<sup>a</sup></b>					
	Osservato	Previsto			
		BP=1 S=0		Percentuale di correttezza	
		0	1		
Fase 1	BP=1 S=0	0	14	20	41,2
		1	8	39	83,0
	Percentuale globale				65,4

a. Il valore di divisione è ,500

La capacità di previsione è molto bassa (vedi Grafico 5.2.2). Quindi non possiamo affermare che la prestazione al test Memoria con interferenza 30 sec. possa essere utilizzata come cluster specifico per porre una diagnosi differenziale tra diagnosi bipolare e schizofrenica. Ulteriori studi potrebbero essere utili per approfondire tale aspetto.

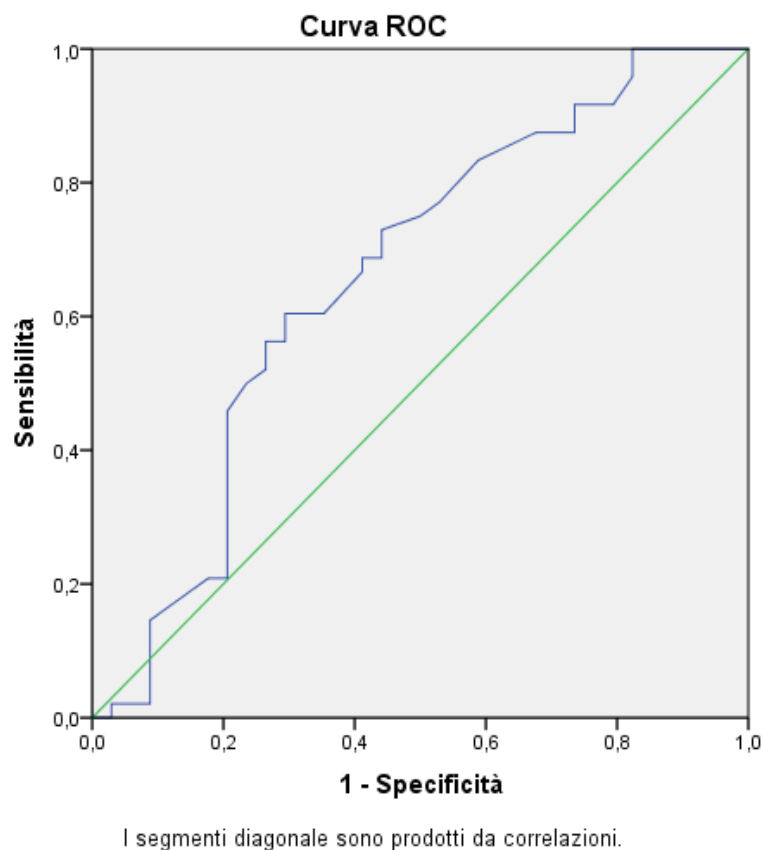


GRAFICO 5.2.2 Regressione logistica binaria, Curva Roc

Per quanto riguarda i punteggi relativi alle prove specifiche del Winsconsin Card Sorting Test, abbiamo preso in considerazione le prestazioni ottenute dai gruppi patologici e dal gruppo di controllo e dai familiari nelle voci: errori totali, risposte perseverative ed errori perseverativi. Tutte le prestazioni sono state suddivise a livello qualitativo in prestazione grave, lieve e normale.

	Pearson Chi-square: 42,5301, df=6, p=,000000			son Chi-square: 32,6823, df=6, p=,000000			son Chi-square: 43,9771, df=6, p=,000000		
	(p=0.30)			(p=0.83)			(p=0.45)		
	RISPOSTE persev.	RISPOSTE persev.	RISPOSTE persev.	ERRORI tot..	ERRORI tot..	ERRORI tot..	ERRORI persev.	ERRORI persev.	ERRORI persev.
	normale	lieve	grave	normale	lieve	grave	normale	lieve	grave
BP	20	17	13	13	15	22	20	17	13
	40,00%	34,00%	26,00%	26,00%	30,00%	44,00%	40,00%	34,00%	26,00%
S	18	7	12	11	9	17	18	8	11
	48,65%	18,92%	32,43%	29,73%	24,32%	45,95%	48,65%	21,62%	29,73%
CTRL	48	2	1	2	3	46	48	2	1
	94,12%	3,92%	1,96%	3,92%	5,88%	90,20%	94,12%	3,92%	1,96%
FAM	9	1	0	1	0	9	10	0	0
	90,00%	10,00%	0,00%	10,00%	0,00%	90,00%	100,00%	0,00%	0,00%

TABELLA 5.2.4 Prestazioni WCST, confronto tra gruppi Risposte Perseverative, Errori Totali, Errori Perseverativi.

Dalla tabella si può vedere che non vi sono differenze significative nella totalità di errori, errori perseverativi e risposte perseverative con prestazione grave, lieve e normale nei due gruppi patologici. Per quanto riguarda il Numero Totale di CARTE utilizzate per completare il compito ( $p=0.3$ ), il Numero Totale di CATEGORIE completate ( $p=0.2$ ) e i FALLIMENTI di SERIE ( $p=0.31$ ), l'analisi della varianza tramite il test di Kruskal-Wallis non fa emergere differenze significative tra pazienti bipolari e schizofrenici, ma solo tra gruppi patologici e controlli.

In conclusione, non vi sono differenze significative nelle prestazioni ottenute nel test WCST nei due gruppi patologici, mentre vi sono differenze significative tra gruppi patologici e controlli.

	Analysis of Variance ,Marked effects are significant at p < ,05000 Include condition: v3=1							
	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
	Effect	Effect	Effect	Error	Error	Error		
DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	0,033020	2	0,016510	723,027	84	0,860747	0,019181	0,981006
DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	3,065,903	2	1,532,952	1,067,621	84	1,270,978	1,206,120	0,304487
MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	4,090,445	2	2,045,223	801,531	84	0,954203	2,143,383	0,123627
MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	2,049,796	2	1,024,898	748,030	83	0,901241	1,137,208	0,325659
M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	2,637,912	2	1,318,956	2,275,792	84	2,709,276	0,486830	0,616295
M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	0,079520	2	0,039760	1,138,816	79	1,441,539	0,027581	0,972805
TMT A Z SCORE	6,422,449	2	3,211,224	2,646,655	84	3,150,779	1,019,184	0,365308
TMT B Z SCORE	0,537632	2	0,268816	2,832,027	77	3,677,957	0,073088	0,929583
FLUENZA VERBALE Z SCORE	0,495488	2	0,247744	713,602	84	0,849526	0,291626	0,747801
STIME COGNITIVE z	4,951,102	2	2,475,551	3,060,716	84	3,643,710	0,679404	0,509682

TABELLA 5.2.5 Confronto tra Errori Totali WCST e Z-score ENB nei gruppi patologici



	Analisi della varianza ,Marked effects are significant at p < ,05000 Include condition: v3=1							
	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	268,968	31	0,867638	361,507	47	0,769164	1,128,028	0,348403
DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	269,571	31	0,869582	718,584	47	1,528,902	0,568763	0,950387
MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	333,758	31	1,076,639	421,985	47	0,897840	1,199,144	0,281995
MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	215,407	30	0,718022	459,028	47	0,976654	0,735185	0,812815
M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	465,152	31	1,500,490	1,540,973	47	3,278,665	0,457653	0,988212
M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	422,539	31	1,363,029	651,664	43	1,515,498	0,899393	0,616768
TMT A Z SCORE	936,430	31	3,020,743	1,611,762	47	3,429,280	0,880868	0,640911
TMT B Z SCORE	1,200,424	31	3,872,336	1,519,014	41	3,704,913	1,045,189	0,441895
FLUENZA VERBALE Z SCORE	243,638	31	0,785928	430,685	47	0,916350	0,857672	0,670415
STIME COGNITIVE z	1,002,869	31	3,235,061	1,515,730	47	3,224,957	1,003,133	0,487253

TABELLA 5.2.6 Confronto tra Risposte Perseverative WCST e Z-score ENB nei gruppi patologici

	Analisi della varianza ,Marked effects are significant at p < ,05000 Include condition: $\sqrt{3}=1$							
	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
	Effect	Effect	Effect	Error	Error	Error		
DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	0,574895	2	0,287447	717,608	84	0,854296	0,336473	0,715243
DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	1,854,739	2	0,927370	1,079,733	84	1,285,396	0,721466	0,489026
MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	1,047,091	2	0,523546	831,964	84	0,990434	0,528602	0,591376
MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	0,505313	2	0,252657	763,475	83	0,919849	0,274672	0,760509
M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	4,039,572	2	2,019,786	2,261,776	84	2,692,590	0,750128	0,475443
M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	0,665191	2	0,332595	1,132,959	79	1,434,125	0,231915	0,793551
TMT A Z SCORE	1,093,159	2	0,546579	2,699,948	84	3,214,223	0,170050	0,843912
TMT B Z SCORE	1,213,634	2	0,606817	2,825,267	77	3,669,178	0,165382	0,847870
FLUENZA VERBALE Z SCORE	0,245624	2	0,122812	716,101	84	0,852501	0,144061	0,866048
STIME COGNITIVE z	6,303,331	2	3,151,665	3,047,194	84	3,627,612	0,868799	0,423190

TABELLA 5.2.7 Confronto tra Errori Perseverativi WCST e Z-score ENB nei gruppi patologici

La stadiazione clinica (normale, lieve e grave) delle tre variabili del WCST rispetto agli Z score dei test della batteria ENB, non si associa a differenze significative.

Per quanto riguarda le variabili demografiche-cliniche, abbiamo visto che i due gruppi patologici non mostrano significative correlazioni con i punteggi né per età, né per la durata di malattia, né per età di esordio, come mostrato dalla seguente tabella.

Il grado di correlazione è comunque basso o molto basso, tranne che per Memoria con interferenza 30 sec.

	Valid	Spearman	t(N-2)	p-value
	N	R		
ETA' & DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	87	0,037476	0,34575	0,730382
ETA' & DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	87	0,206307	194,387	0,055219
ETA' & MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	87	0,253078	241,178	0,018028
ETA' & MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	86	0,217551	204,282	0,044206
ETA' & M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	87	0,454248	470,095	0,000010
ETA' & M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	82	0,287962	268,954	0,008706
ETA' & TMT A Z SCORE	87	0,278707	267,557	0,008948
ETA' & TMT B Z SCORE	80	0,366046	347,393	0,000840
ETA' & FLUENZA VERBALE Z SCORE	87	0,242350	230,301	0,023721
ETA' & STIME COGNITIVE z	87	-0,087928	-0,81381	0,418028
Età DI ESORDIO & DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	87	-0,187986	-176,461	0,081222
Età DI ESORDIO & DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	87	0,053499	0,49394	0,622620
Età DI ESORDIO & MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	87	0,228463	216,355	0,033306
Età DI ESORDIO & MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	86	0,049971	0,45857	0,647728
Età DI ESORDIO & M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	87	0,328717	320,894	0,001880
Età DI ESORDIO & M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	82	0,170531	154,795	0,125582
Età DI ESORDIO & TMT A Z SCORE	87	0,182666	171,291	0,090374
Età DI ESORDIO & TMT B Z SCORE	80	0,131246	116,925	0,245863
Età DI ESORDIO & FLUENZA VERBALE Z SCORE	87	-0,050165	-0,46308	0,644489
Età DI ESORDIO & STIME COGNITIVE z	87	-0,075260	-0,69583	0,488432
DURATA MALATTIA & DIGIT SPAN FORWARD Z SCORE	87	0,182716	171,340	0,090284
DURATA MALATTIA & DIGIT SPAN BACKWARD Z SCORE	87	0,206101	194,185	0,055468
DURATA MALATTIA & MEMORIA PROSA IMMEDIATA Z SCORE	87	-0,000799	-0,00737	0,994138
DURATA MALATTIA & MEMORIA PROSA DIFFERITA Z SCORE	86	0,172026	160,051	0,113241
DURATA MALATTIA & M. INTERFERENZA 10 sec. Z SCORE	87	0,060146	0,55553	0,579992
DURATA MALATTIA & M. INTERFERENZA 30 sec. Z SCORE	82	0,103785	0,93332	0,353464
DURATA MALATTIA & TMT A Z SCORE	87	0,033319	0,30736	0,759324
DURATA MALATTIA & TMT B Z SCORE	80	0,240692	219,012	0,031504
DURATA MALATTIA & FLUENZA VERBALE Z SCORE	87	0,262792	251,108	0,013929
DURATA MALATTIA & STIME COGNITIVE z	87	-0,022864	-0,21085	0,833511



## 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I quattro gruppi considerati hanno presentato differenze significative per quanto riguarda l'età. In particolare, il gruppo con diagnosi di spettro bipolare (BP) è risultato significativamente più vecchio rispetto al gruppo dei controlli. Essendo i punteggi dei test neuropsicologici già corretti per età e scolarità, il confronto è stato comunque possibile.

La performance cognitiva del gruppo di pazienti in toto rispetto ai controlli è risultata significativamente peggiore. Ciò è in accordo con i dati di letteratura che, in maniera consistente soprattutto per la schizofrenia, hanno mostrato disfunzioni cognitive in molteplici domini (Reichenberg e Harvey, 2007 e 2009; Barch, 2012) ed evidenziato come tali alterazioni siano addirittura il più importante indicatore di outcome funzionale per la schizofrenia (Reichenberg e Harvey, 2007).

Per quanto riguarda invece il confronto tra i due gruppi patologici, i risultati ai test neurocognitivi mostrano una differenza significativa solo nel test di Memoria con interferenza a 30 sec., mentre i restanti test hanno risultati sovrapponibili: le aree di maggiore discrepanza tra bipolarità e schizofrenia sarebbero quindi la working memory (indagata dal test di memoria con interferenza), in cui gli schizofrenici sono particolarmente compromessi. La memoria di lavoro è già stata indicata come uno dei domini neurocognitivi più compromessi nello spettro schizofrenico (Ranganath et al, 2008; Heinrichs, 1998) e alcuni dati sono anche sul disturbo bipolare (Seidman, 2002). In totale, il gruppo dei bipolari è molto vicino come prestazioni (tanto da non essere statisticamente differente) al gruppo degli schizofrenici e i due gruppi di pazienti mostrano un simile pattern di compromissione cognitiva. Gran parte

della ricerca recente evidenzia risultati concordanti (Seidman et al, 2002; Zanelli et al, 2010; Jabben et al, 2009; Sanchez-Morla 2012; Simonsen et al, 2011) e un profilo qualitativamente simile, e lievemente meno severamente compromesso nei BP, di disfunzione cognitiva depone a favore di un modello di continuum tra spettro affettivo-bipolare e spettro schizofrenico (Barch e Ceaser, 2012).

Diversi studi evidenziano che il profilo neurocognitivo osservato nei pazienti con disturbo bipolare è simile a quello mostrato nei pazienti con schizofrenia, sebbene in misura minore; quindi, le differenze tra i due disturbi sembrano essere prevalentemente quantitative piuttosto che qualitative (Daban et al., 2006). I pazienti con schizofrenia presentano una maggiore compromissione in compiti cognitivi sociali rispetto ai pazienti bipolari, come il riconoscimento delle emozioni e la teoria della mente in modo simile alle ricerche per altri compiti neurocognitivi (Bora e Pantelis, 2016). Tuttavia, una questione importante è che gli studi che hanno confrontato entrambi i disturbi psichiatrici non hanno preso in considerazione l'effetto potenziale della variabilità cognitiva esistente in entrambi i disturbi. Complessivamente, approssimativamente dal 40% al 60% dei pazienti con disturbo bipolare presentano una compromissione neurocognitiva, con una grande eterogeneità tra di essi. Al di là della percentuale di pazienti bipolari con deficit neurocognitivo, i dati convergenti di alcuni studi recenti suggeriscono che ci sono diversi sottotipi di profili neurocognitivi tra i pazienti bipolari, che possono anche spiegare, almeno in parte, la variabilità esistente nel funzionamento psicosociale tra i pazienti. L'uso di approcci di analisi del cluster ha permesso a diversi autori di rilevare profili neurocognitivi distinti tra i pazienti bipolari I e bipolari II: uno con una prestazione normale, uno (o due gruppi) con deficit modesti e selettivi e, infine, un altro cluster che mostra un

livello più globale grave compromissione cognitiva (cioè, che comprende diversi domini) (Burdick et al., 2014; Bora et al., 2016; Jensen et al., 2016; Solé et al., 2016). Sembra che diversi parametri clinici (ad es. Numero di episodi, sintomi psicotici, ecc.) O variabili sociodemografiche (ad esempio istruzione, indice di intelligenza premorbo, ecc.) siano associati alla variabilità neurocognitiva, anche se non possiamo respingere problemi come anche altri fattori intrinseci individuali (es. motivazione, autostima, ecc.) come potenziali fattori. Come alcuni autori suggeriscono, la variabilità neurocognitiva potrebbe anche riflettere un'eterogeneità eziologica nel disturbo bipolare includendo potenziali sottotipi diversi associati a diversi fattori di suscettibilità genetica (Bora, 2016). L'evidenza mostra che il disturbo bipolare condivide alcuni geni di suscettibilità con la schizofrenia, mentre alcuni altri fattori di suscettibilità genetica sembrano essere specifici di ciascun disturbo (Lichtenstein et al., 2009; Craddock et al., 2010). Prendendo in considerazione tutti questi aspetti, è stata ipotizzata l'esistenza di 2 gruppi: un gruppo di pazienti bipolari caratterizzati dal normale funzionamento neurosviluppo e cognitivo, il cui declino cognitivo è probabilmente influenzato dall'impatto di episodi affettivi ripetitivi, e un altro gruppo molto più piccolo di pazienti che presenta un pattern di deterioramento cognitivo paragonabile a quello osservato nella schizofrenia, caratterizzato da un funzionamento cognitivo premorbo basso prima insorgenza della malattia. Quest'ultimo gruppo di pazienti condividerebbe i comuni fattori di rischio genetico con la schizofrenia e potrebbe essere associato a anomalie dello sviluppo neurologico. Ciononostante, a questo punto, sono necessarie ulteriori ricerche genetiche e neurobiologiche per confrontare questa ipotesi.

## **Analisi fattoriale**

Il dato di un profilo di compromissione cognitiva qualitativamente uguale e dissimile solo quantitativamente tra spettro schizofrenico e spettro affettivo-bipolare emerge ulteriormente con l'analisi fattoriale: i due fattori mostrano come il gruppo BP si collochi sempre nei valori intermedi tra S e CTRL (che si discosta nettamente dai gruppi patologici). I due fattori identificati con l'analisi fattoriale, raggruppano i test che misurano le funzioni cognitive di 2 domini cognitivi, entrambi compromessi nei due gruppi patologici, ovvero: FUNZIONI ESECUTIVE (Fattore 1) e ATTENZIONE (Fattore 2). Nello specifico i test che determinano il FATTORE 1 ( Memoria di prosa immediata e differita, Fluenza verbale, TMT B e Digit span backward) pur essendo dei test specifici per misurare la memoria, la fluenza verbale e l'attenzione divisa, alternata e sostenuta, condividono anche processi cognitivi delle funzioni cognitive superiori che possono determinare l'esito negativo nelle prestazioni ai test, come in questo caso un deficit di pianificazione, funzione che rientra nel dominio delle funzioni esecutive. Tale funzioni può determinare una compromissione da danno secondario (il profilo neuropsicologico del Fattore 1 nei gruppi patologici potrebbe essere correlato a pazienti con alterazioni funzionali e/o morfologiche circoscritte al lobo fronto-temporale o da alterazione dei fasci di connessione con l'ippocampo). e non primario (alterazioni funzionali e morfologiche dell'ippocampo).

Per quanto riguarda il FATTORE 2 (Memoria con interferenza 10 sec. e 30 sec., TMT A e TMT B) i test che determinano tale fattore, misurano la memoria di lavoro e l'attenzione divisa, alternata e sostenuta. In questo caso, la funzione cognitiva condivisa che può determinare l'esito negativo della prestazione nei due gruppi patologici potrebbe essere l'attenzione, nello specifico sostenuta e



alternata. Quindi, i pazienti dei due gruppi patologici che condividono il profilo neuropsicologico identificato dal Fattore 2, molto probabilmente hanno una compromissione maggiore nel dominio dell'attenzione. Importante notare che attenzione alternata e memoria di lavoro condividono gli stessi processi cognitivi: questo potrebbe spiegare il test memoria con interferenza 10 e 30 sec come maggiormente discriminante tra i due gruppi nel Fattore 2.

Nessuna capacità di discriminare è emersa per il WCST.

Non è stato possibile affermare che il test Memoria con interferenza 30 sec. può essere utilizzato come cluster specifico per porre una diagnosi differenziale tra diagnosi bipolare e schizofrenica. Ulteriori studi potrebbero essere utili per approfondire tale aspetto.

Nell'ultimo decennio, c'è stato un crescente apprezzamento dell'importanza di identificare e trattare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare, poiché persiste nei periodi di remissione. L'evidenza indica che la disfunzione neurocognitiva può significativamente influenzare i risultati psicosociali dei pazienti. Un corpo sempre crescente di ricerca cerca di ottenere una migliore comprensione dei potenziali moderatori che contribuiscono al deterioramento cognitivo nel disturbo bipolare al fine di sviluppare strategie di prevenzione e trattamenti efficaci. Tutti questi dati incoraggiano lo sviluppo di ulteriori studi per trovare strategie efficaci per prevenire e curare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare. Questi sforzi potrebbero alla fine portare a un miglioramento del funzionamento psicosociale in questi pazienti. Lo studio del danno neurocognitivo, le sue cause e conseguenze, così come lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per gestire o addirittura prevenire questo tipo di deficit,

è attualmente una delle aree più calde di ricerca nel disordine bipolare (Martinez -Aran e Vieta, 2015).

La presenza di un patologico funzionamento neurocognitivo nei pazienti con disturbo bipolare è ormai riconosciuto come un fattore in grado di influenzare la prognosi del disturbo, indipendentemente dai sintomi e dalla terapia farmacologica, al punto da rappresentare un marker specifico di vulnerabilità di malattia. Il declino cognitivo nei pazienti con disturbo bipolare non è solo una conseguenza di fattori sociali o psicologici legati alla cronicità della malattia, ma sembra anche aumentare il rischio di sviluppare demenza rispetto ai pazienti con altre malattie croniche.

La ricerca negli ultimi 20 anni si è concentrata principalmente sullo studio della funzione cognitiva nella schizofrenia, per questo motivo il deterioramento cognitivo e il suo impatto in questo settore sono ben conosciuti. Lo studio del funzionamento cognitivo nel disturbo bipolare è più recente.

La prevenzione delle recidive attraverso un trattamento cognitivo comportamentale e di psicoeducazione potrebbe aiutare a ridurre o prevenire il deterioramento cognitivo nei pazienti bipolari. Tuttavia, la pianificazione e realizzazione di un percorso di training delle funzioni cognitive in concomitanza a un percorso psicoterapico e farmacologico del paziente, potrebbe essere utile al fine di migliorare l'adattamento al lavoro e sociale dei pazienti e magari aumentare di conseguenza l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale, oltre che ridurre il rischio di sviluppare demenza o perlomeno tardarne l'insorgenza.

In media, il rischio di demenza sembra aumentare con il numero di episodi depressivi e con diagnosi di disturbo bipolare. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono che sintomi di depressione o depressivi possono essere un fattore

di rischio per lo sviluppo del declino cognitivo o demenza (Kessing L et al., 2004). Inoltre, alcuni studi retrospettivi di pazienti con diagnosi di demenza di tipo Alzheimer riportano una storia di episodi depressivi ad esordio tardivo.

È importante sottolineare come una grande percentuale di pazienti con disturbo bipolare, durante una seduta psicoterapica, lamentino difficoltà cognitive. Tuttavia, nonostante l'evidenza clinica di persistenti deficit cognitivi, ci sono studi sulla riabilitazione cognitiva di pazienti con schizofrenia, al contrario, non vi sono studi pubblicati in merito all'attuazione della riabilitazione in pazienti con disturbo bipolare. Gli interventi cognitivi nella schizofrenia hanno cercato di migliorare deficit di attenzione, memoria e flessibilità cognitiva. Questi interventi comprendono interventi cognitivi e comportamentali delle risorse più flessibili per migliorare il funzionamento psicosociale e, indirettamente, difficoltà cognitive (Colom et al., 1998, citato in Martinez-Aran, 2000).

Uno studio recente (Deckersbach T et al., 2010) ha esplorato il trattamento di sintomi depressivi residuali nei disturbi affettivi e, per la prima volta ha inserito il trattamento del deterioramento cognitivo. I risultati dimostrano come il trattamento delle disfunzioni cognitive è associato a un miglioramento del funzionamento psicosociale in individui con disturbo bipolare. In seguito di una valutazione neuropsicologica e clinica 18 individui con diagnosi di disturbo bipolare secondo il DSM-IV sono stati sottoposti a 14 sessioni individuali di training cognitivo. I risultati indicano che alla fine del trattamento, e ai 3 mesi follow-up, i pazienti hanno mostrato sintomi depressivi residuali più bassi, un aumento occupazionale, e un miglioramento del funzionamento psicosociale complessivo. Miglioramenti delle funzioni esecutive sono stati associati a un miglioramento di funzionamento lavorativo. Questi risultati suggeriscono che il trattamento di sintomi depressivi residuali insieme al trattamento del

deterioramento cognitivo può essere una strada per migliorare il funzionamento lavorativo e sociale in individui con disturbo bipolare.

Ulteriori indagini saranno necessarie per validare le alterazioni cognitive come possibili end fenotipi, tra cui lo studio di familiari di I grado in campioni numericamente adeguati e la correlazione con i dati derivanti dall'analisi genetica su polimorfismi di geni candidati. Identificare markers altamente specifici di vulnerabilità rappresenta una sfida importante al fine di comprendere i complessi meccanismi fisiopatologici e sviluppare modelli di intervento precoce.

Nell'ultimo decennio, c'è stato un crescente apprezzamento dell'importanza di identificare e trattare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare, poiché persiste nei periodi di remissione. L'evidenza indica che la disfunzione neurocognitiva può significativamente influenzare i risultati psicosociali dei pazienti. Un corpo sempre crescente di ricerca cerca di ottenere una migliore comprensione dei potenziali moderatori che contribuiscono al deterioramento cognitivo nel disturbo bipolare al fine di sviluppare strategie di prevenzione e trattamenti efficaci. Tutti questi dati incoraggiano lo sviluppo di ulteriori studi per trovare strategie efficaci per prevenire e curare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare. Questi sforzi potrebbero alla fine portare a un miglioramento del funzionamento psicosociale in questi pazienti. Lo studio del danno neurocognitivo, le sue cause e conseguenze, così come lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per gestire o addirittura prevenire questo tipo di deficit, è attualmente una delle aree più calde di ricerca nel disordine bipolare (Martinez -Aran e Vieta, 2015).

## Correlazioni

Le prestazioni ai test neuropsicologici nel nostro studio non correlano con età, età di esordio e durata di malattia. Come emerso in altri studi (Hellvin et al, 2012; Glahn, 2010; Reichenberg e Harvey, 2007) i deficit sono presenti sin dall'esordio e rimangono relativamente stabili durante il decorso della malattia: tali caratteristiche propongono la cognitività come uno dei più promettenti endofenotipi in ambito psichiatrico ("endophenocognitypes") (Balanza-Martinez, 2008). Si ritrova anche qualche dato in contrasto (Bora, 2009) in cui l'entità della compromissione cognitiva, per il disturbo bipolare, è in relazione con l'età di esordio o l'ipotesi che i deficit si approfondiscano con la durata di malattia (Hellvin, 2012): l'interesse per le alterazioni cognitive nello spettro affettivo-bipolare è cresciuto negli ultimi anni e, rispetto ai dati ottenuti per la schizofrenia, necessita di ulteriori approfondimenti perché vi sono ancora aspetti non chiari e dati non univoci.

Nell'ultimo decennio, c'è stato un crescente apprezzamento dell'importanza di identificare e trattare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare, poiché persiste nei periodi di remissione. L'evidenza indica che la disfunzione neurocognitiva può significativamente influenzare i risultati psicosociali dei pazienti. Un corpo sempre crescente di ricerca cerca di ottenere una migliore comprensione dei potenziali moderatori che contribuiscono al deterioramento cognitivo nel disturbo bipolare al fine di sviluppare strategie di prevenzione e trattamenti efficaci. Tutti questi dati incoraggiano lo sviluppo di ulteriori studi per trovare strategie efficaci per prevenire e curare il deterioramento cognitivo associato al disturbo bipolare. Questi sforzi potrebbero alla fine portare a un miglioramento del funzionamento psicosociale in questi pazienti. Lo studio del danno

neurocognitivo, le sue cause e conseguenze, così come lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per gestire o addirittura prevenire questo tipo di deficit, è attualmente una delle aree più calde di ricerca nel disordine bipolare (Martinez -Aran e Vieta, 2015).

### **6.1. COGNITIVE REMEDIATION THERAPY (CRT)**

E' noto che le disfunzioni cognitive nei pazienti schizofrenici costituiscono un fattore predittivo negativo del funzionamento sociale e lavorativo del soggetto, oltre che della qualità di vita, e un fattore limitante il successo degli interventi riabilitativi psicosociali (Alptekin et al., 2005; Green et al., 2000; Milev et al., 2005). Per tali considerazioni, il trattamento dei deficit cognitivi è divenuto un target rilevante nella terapia della schizofrenia. Gli interventi di tipo farmacologico si sono dimostrati in grado di migliorare solo parzialmente la componente cognitiva della schizofrenia: in particolare gli antipsicotici di prima generazione hanno dimostrato un impatto per lo più negativo, mentre gli antipsicotici di nuova generazione hanno rivelato una capacità solo modesta di migliorare le funzioni cognitive (Davidson et al., 2009; Mortimer et al., 2007; Woodward et al., 2005). Tutto ciò ha reso necessario lo sviluppo e l'applicazione clinica di interventi non farmacologici finalizzati al recupero del funzionamento cognitivo. Nel corso degli ultimi anni sono state pertanto proposte ed elaborate differenti strategie e specifiche tecniche non farmacologiche di rimedio cognitivo, volte a migliorare la performance cognitiva dei pazienti e, di conseguenza, l'esito clinico e funzionale del disturbo (Velligan et al., 2006). Tale obiettivo terapeutico si basa sul presupposto che i deficit cognitivi siano in qualche misura modificabili e che nuove abilità, a supporto di quelle perdute, possano essere sviluppate (Wykes e Spaulding, 2011).

In quest'ottica la *Cognitive Remediation Therapy* (CRT), sviluppata inizialmente da Delahunty e Morice (1993) e rivista nel 2001 da Delahunty, Reeder, Wykes, Morice e Newton, lavora su funzioni cognitive che sono evidentemente deficitarie nella schizofrenia (attenzione, memoria a lungo termine e di lavoro, funzioni esecutive), che potrebbero essere fattori di vulnerabilità per il disturbo, ma anche essere implicati nella formazione dei sintomi, sia positivi che negativi, della schizofrenia. Inoltre, si avvale di tecniche ritenute utili dalla ricerca sperimentale per modificare le funzioni cognitive in tale patologia, in particolare: l'apprendimento senza errori (*errorless learning*), lo *scaffolding*, la verbalizzazione e il rinforzo positivo (Wykes, 2000). Infine, la CRT può essere altamente personalizzata e quindi è ben adattabile a una popolazione altamente eterogenea come quella dei pazienti con schizofrenia.

La CRT viene somministrata in seguito a una valutazione neuropsicologica che indica i punti di forza e di debolezza del partecipante, che possono, quindi, essere utilizzati per guidare il processo terapeutico. La CRT è strutturata in una serie ripetitiva di compiti "carta e penna" che partono da un livello molto semplice per facilitare l'apprendimento senza errori e lo *scaffolding*, ma che possono aumentare di difficoltà ed essere adattati *in itinere* al livello raggiunto dal singolo paziente. E' articolata in sessioni individuali della durata complessiva di 40 ore, che si tengono di regola da due a tre giorni alla settimana.

La ricerca precedente sulla riabilitazione nella schizofrenia ha fornito alcune linee guida per gli interventi sul disturbo bipolare. Ciononostante, come accennato in precedenza, la disfunzione neurocognitiva nella schizofrenia è quantitativamente maggiore del tipo di deficit osservati in pazienti con disturbo bipolare. Pertanto, è necessario adeguare o sviluppare nuovi interventi specificatamente indirizzati alle caratteristiche di quest'ultimo gruppo

(Fuentes-Durá et al., 2012). Pochissimi studi si sono concentrati solo su pazienti bipolari e molti di questi sono stati condotti con campioni di disturbo affettivo misto e non rigorosamente controllati.

A causa del rapido avanzamento delle informazioni e dei problemi relativi alla tecnologia di comunicazione, una sfida nel campo della riparazione cognitiva consiste nell'implementare in modo efficace i trattamenti neurocognitivi computerizzati. Questo tipo di intervento rende più facile l'accessibilità ai pazienti impegnati nella vita lavorativa e agli utenti più giovani che hanno familiarità con le nuove tecnologie. In effetti, lo studio di Demant e colleghi (2015) hanno introdotto un intervento cognitivo computerizzato. Per quanto riguarda questo argomento, Lewandowski e colleghi (2016) hanno pubblicato un protocollo di studio per valutare l'efficacia di un programma di riparazione cognitiva basato su internet per pazienti con disturbo bipolare di tipo I, in modo simile a Strawbridge e collaboratori (Strawbridge et al., 2016). Sfortunatamente, i risultati di entrambi gli studi non sono ancora disponibili.

Fortunatamente, alcuni studi in corso forniranno maggiori informazioni sui benefici della riabilitazione cognitiva nei prossimi anni, contribuendo a identificare le componenti chiave che potrebbero massimizzare l'efficacia dei programmi di riabilitazione cognitiva (ad esempio, numero e frequenza delle sessioni, obiettivi del trattamento, etc.). Nel frattempo, la riabilitazione funzionale appare come una buona opzione per migliorare l'esito psicosociale nei pazienti bipolari, con un effetto che sembra rimanere a lungo termine.

Tuttavia, non tutti i pazienti bipolari soffrono di disfunzione cognitiva; pertanto, la ricerca sull'eterogeneità cognitiva è una questione importante da esplorare per ottenere fenotipi neurocognitivi più validi e omogenei e una migliore comprensione di quei fattori che possono influenzare la cognizione e contribuire alla sua variabilità.



## BIBLIOGRAFIA

Akiskal, H. S. (1983). "Diagnosis and classification of affective disorders: new insights from clinical and laboratory approaches." *Psychiatr Dev* 1(2): 123-60.

Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB et al (2005). Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:239–244.

Alptekin, K., Akvardar, Y., Akdede, B. B. K., Dumlu, K., Isik, D., Pirincci, F., ... & Kitis, A. (2005). "Is Quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia?." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2), 239-244.

Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*, 38(6), 771-785.

Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research.

Balanza-Martinez, V., C. Rubio, et al. (2008). "Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review." *Neurosci Biobehav Rev*.

Barch DM, Ceaser A "Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms" *Trends in cognitive sciences* 2012 16 (1).

Bearden CE, Freimer NB. 2006 "Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime?" *Trends Genet*. Jun;22(6):306-13.

Berg, E. A., A simple , objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of Jeneral Psychology*, 1948, 39, 15-22.

Berg, E.A. (1948). "A simple objective test for measuring flexibility in thinking." *Journal of General Psychology*, 39, 15-22.

Berrettini, W. (2003). "Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 123C(1): 59-64.

Bhanji, N. H., Chouinard, G., & Margolese, H. C. (2004). A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 14(2), 87-92.

Bora E, Pantelis C (2016) "Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis." *Schizophr Res* 175:72-78.

Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104.

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 113(1), 1-20.

Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 3111.

Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... & Ferrier, I. N. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162.

Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, Malhotra AK (2014). "Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* 44:3083-3096.

Chaves, O. C., Lombardo, L. E., Bearden, C. E., Woolsey, M. D., Martinez, D. M., Barrett, J. A., ... & Glahn, D. C. (2011). Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar disorders*, 13(1), 118-123.

Craddock N, Owen MJ (2010). "The Kraepelinian dichotomy-going, going... but still not gone." *Br J Psychiatry* 196:92-95.

Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanz<sup>o</sup>-Martinez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E (2006) "Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review." *Psychoter Psychosom* 75:72-84.

Damasio, A. R., *L'errore di Cartesio - Adelphi*.

Davidson M, Galderisi S, Weiser M et al (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial. (EUFEST) *Am J Psychiatry* 166:675–682.

Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelipceanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Linderfors N, Riecher-Rossler A, Kahn RS "Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST)" *Am J Psychiatry*. 2009; 166(6):675-82.

De la Serna, E., Vila, M., Sanchez-Gistau, V., Moreno, D., Romero, S., Sugranyes, G., ... & Castro-Fornieles, J. (2016). Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 54-59.

Delahunty A, Morice R (1993). A training programme for the remediation of cognitive deficits in schizophrenia. Department of Health, Albury.

Dickinson, D., Ramsey, M. B., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532–542.

Eyler Zorrilla, L. T., Heaton, R. K., McAdams, L. A., Zisook, S., Harris, M. J., & Jeste, D. V. (2000). Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1324-1326.

Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., ... & Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1441-1448.

Fuentes-Durá I.a · Balanzá-Martínez V.b · Ruiz-Ruiz J.C.c · Martínez-Arán A.d · Girón M.e · Solé B.d · Sánchez-Moreno J.d · Gómez-Beneyto M.b · Vieta E.d · Tabarés-Seisdedos R.b (2012) Neurocognitive Training in Patients with Bipolar Disorders: Current Status and Perspectives *Psychother Psychosom* 2012;81:250–252.

Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM et al "Neurocognitive endophenotypes for Bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families" *Arch gen psych* 2010 67 (2) p.168-177.

Gold J, De Girolamo G, Brambilla L, Cappa S, Mazzi F, O'Donnell K, Scala V, Pioli R "Schizofrenia e funzioni cognitive: una revisione critica della letteratura" *Rivista di psichiatria* 2002, 37 (1) 88.

Gold, J. M. (2004). "Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia." *Schizophr Res* 72(1): 21-8.

Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E (2008) "Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment o neurodegeneration?" *Eur Neuropsychopharmacol*. Nov;18(11):787- 93.

Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." *Am J Psychiatry* 160(4): 636-45.

Grant, D. A. e Berg, E. A. (1948). "A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem". *Journal of Experimental Psychology*, 34, 404-411.

Green M, Kern R, Braff D, Mintz J (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the right stuff? *Schizophr Bull* 26:119–136.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?

Hamilton M. "A rating scale for depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.

Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 58(1), 24-32.

Heinrichs, R. W. and K. K. Zakzanis (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology* 12(3): 426-45.

Hellvin T et al "Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder" *Bipolar disorders* 2012 14 227-238.

Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187-193.

Jabben, N., Arts, B., van Os, J., & Krabbendam, L. (2010). Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(6), 764.

Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW (2016). "Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities." *J Affect Disorder* 205:378-386.

Kapczynski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., ... & Post, R. M. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 675-692.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia". *Schizophr Bull*. 1987; 13(2):261-76.

Keefe, R. S., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. In *Novel antischizophrenia treatments* (pp. 11-37). Springer Berlin Heidelberg.

Kelsoe, J. R. (2003). "Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum." *J Affect Disord* 73(1-2): 183-97.

Kety, S. S. (1976). Genetic aspects of schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 6(1), 11-32.

Kozicky, J. M., Torres, I. J., Silveira, L. E., Bond, D. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2014). Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(6).

Kraepelin, E. (1987). Dementia praecox. In J. Cutting & M. Shepherd (Eds.), *The clinical roots of the schizophrenia concept: Translations of seminal European contributions on schizophrenia* (pp. 13-24). New York: Cambridge University Press. (Reprinted from "Psychiatrie (5th ed.)," Leipzig: Barth, 426-441).

Kremen WS, Seidman LI, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. "The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia." *J Abnormal Psychol.* 2000;109(4): 743-52.

Lee, R. S., Hermens, D. F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M. A., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., ... & Hickie, I. B. (2014). A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *Journal of psychiatric research*, 57, 1-11.

Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 316-338.

Leung, W. W., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2008). Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 479-488.

Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM (2009). "Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study." *Lancet* 373:234-239.

López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., ... & Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar disorders*, 12(5), 557-567.

MacQueen, G. M., Hajek, T., & Alda, M. (2005). The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations.

Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-DSM IV-Text Revision”, Edizioni Masson.

Marneros, A. (2003). "The schizoaffective phenomenon: the state of the art." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(418): 29-33.

Martinez-Aran A, Vieta E (2015) “cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression”. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:151-157.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue´ E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.

McCarthy, R.A., Warrington, E.K., *Neuropsychologia cognitiva, Psichiatria, Psicoterapia, Neuroscienze.*

Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162:495–506.

Milner, B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 1963, 9. 90-100.

Mortimer AM, Joice E, Balasubramaniam K et al (2007). Treatment with amisulpride and olanzapine improves neuropsychological function in schizophrenia. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 22:445–454.

Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laicono M, Papagno C, Vallar G (1987). “Verbal and spatial immediate memory span:normative data from 1355 items and 1112 children”. *Italian Journal of neurologycal science*, 8:539-547.

Overall J.E. Gorham D.R. (1962) “The brief psychiatric rating scale.” *Psychological reports*, 10, 790^812.

Pancheri P, Cassano GB, Pavan L "Trattato italiano di psichiatria" ed. Masson, 2002.

Post, R. M. (2010). Overlaps between schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatric Annals*, 40(2), 106-112.

Priego A, Salamero M, Colom F, Varo C, Vieta E, Martinez-Arán A (2016). "Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved." *Bipolar Disorder* 18:288-299.

Raiji TK, Ismail Z, Mulsant BH. "Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis." *Br J Psychiatry*. 2009;195(4):286-93.

Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland DJ "The cognitive science of memory function and dysfunction in schizophrenia" *Biol Psych* 2008; 64: 18-25.

Reichenberg A, Harvey PD "Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings" *Psychol bull* 2007 133 (5) 833-58.

Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E " Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders" *Schizophrenia bulletin* 35 (5) 1022-29 (2009).

Reichenberg, A. A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 383.

Reitan RM (1958) "validity of the trail making test as and indicator of organic brain damage." In *Perceptual and motor skills*, 8, pp. 271-276.

Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W. and Stilson, D. W. The Utility of Wisconsin Card Sorting Test in Detecting and Localizing Frontal Lobe Lesions. *Journal Consulting and Clinical Psychology*. Vol. 48, No. 5, 605-614.

Robinson, L. J., J. M. Thompson, et al. (2006). "A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder." *J Affect Disord* 93(1-3): 105-15.

Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive function in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425.



Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 266-280.

Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *Journal of affective disorders*, 173, 146-153.

Schuepbach, D., Keshavan, M. S., Kmiec, J. A., & Sweeney, J. A. (2002). Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 53(3), 249-261.

Seidman, L. J., W. S. Kremen, et al. (2002). "A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses." *Schizophr Res* 53(1-2): 31-44.

Sheehan DW, Lecroubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. "The Mini-International neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J Clin Psychiatry*. 1998;59 suppl 20:22,33;quiz 34-57.

Siever, L. J. and K. L. Davis (2004). "The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum." *Am J Psychiatry* 161(3): 398-413.

Simonsen C, Sundet K, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, et al "Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history rather than diagnostic group" *Schizophrenia bull* 2011 37 (1) 73-83.

Strakowski, S. M., Johnson, J. L., DelBello, M. P., Hamer, R. M., Green, A. I., Tohen, M., ... & HGDH Research Group. (2005). Quality of life during treatment with haloperidol or olanzapine in the year following a first psychotic episode. *Schizophrenia research*, 78(2), 161-169.

Torres, I. J., DeFreitas, V. G., DeFreitas, C. M., Kauer-Sant'Anna, M., Bond, D. J., Honer, W. G., ... & Yatham, L. N. (2010). Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(9), 1234-1242.

Tuolopoulou T, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM. "Selectivity of verbal memory deficit in schizophrenic patients and their relatives." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 ;116B(1):1-7.

Vampini C, Nifosì F. Bipolar mixed states: evolution of the concept and implications for the treatment and research. *Journal of Psychopathology*, 2014.

Velligan DI, Kern RS, Gold JM (2006). Cognitive rehabilitation for schizophrenia and the putative role of motivation and expectancies. *Schizophr Bull* 32:474–485.

Welsh, M. C., Pennington, B. F. , Groisser, D. B. A Normative-Developmental Study of Executive Function : A Window on Prefrontal Function in Children. *Developmental Neuropsychology*, 1991, 7(2), 131-149.

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:457–472.

Wykes T (2000). Cognitive rehabilitation and remediation in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds) *Cognition and schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. Oxford University Press, Oxford, pp 332–351.

Wykes T, Reeder C (2013). *Terapia di Rimedio Cognitivo (CRT)*. Traduzione e adattamento italiani a cura di Barlati S e Vita A (eds) in collaborazione con: Deste G, Cella M, Bonomi M, Briganti R, Roselli GM. In pubblicazione.

Wykes T, Reeder C (eds) (2005). *Cognitive remediation therapy for schizophrenia. Theory and Practice*. Routledge, London.

Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P et al. "Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentation". *Am J Psychiatry* 2010; 167:78-85.

Questo studio ha utilizzato dati preliminari ottenuti grazie alla RICERCA SANITARIA FINALIZZATA n° 293/08 della Regione Veneto: “GENOTIPI ED ENDOFENOTIPI NEURALI E COGNITIVI NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE COMPLESSE AD ESORDIO PRECOCE: UNA RICERCA SUI 'COMMON GENES' NEI DISTURBI DELL'UMORE E SCHIZOFRENIA” Approvata con DRG 3984 del 16 Dicembre 2008 Responsabile scientifico Prof.ssa G. Perini In collaborazione con Clinica Psichiatrica Università di Padova ULSS 7 Pieve di Soligo IRCSS E. Medea Conegliano

Ringrazio tutti i colleghi e sperimentatori coinvolti nello studio e il Prof. Mario Ermani per la consueta preziosa collaborazione.