

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE E VASCOLARI**

**DIRETTORE: CH.MO PROF. GAETANO THIENE**

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

**INDIRIZZO NEUROSCIENZE**

**XXIV CICLO**

**TESI DI DOTTORATO**

**FUNZIONI COGNITIVE NELLO SPETTRO  
SCHIZOFRENICO E BIPOLARE**

**DIRETTORE DELLA SCUOLA: CH.MO PROF. GAETANO THIENE**

**COORDINATORE DI INDIRIZZO: CH.MA PROF.SSA ELENA PEGORARO**

**SUPERVISORE: CH.MA PROF. SSA GIULIA PERINI**

**DOTTORANDO: DOTT. SSA EVA DALLA COSTA**



# INDICE

<b>ABSTRACT- RIASSUNTO</b>	<b>5</b>
<b>1- INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
1.1- Multifattorialita' in ambito psichiatrico	
1.2- Malattie psichiatriche complesse ad esordio precoce: dalla dicotomia Kraepeliniana al concetto di spettro	
1.3- Aspetti comuni tra schizofrenia e disturbo bipolare: le basi di un continuum	
1.4- Lo spettro schizofrenico-bipolare	
1.5- Il funzionamento neurocognitivo nello spettro	
<b>2 – MATERIALI E METODI</b>	<b>49</b>
2.1 – Scopo dello studio	
2.2 – Soggetti	
2.3 – Valutazione clinica e scale psicometriche	
2.4 – Valutazione neuropsicologica	
2.5 - Analisi statistica	
<b>3 - RISULTATI</b>	<b>63</b>
<b>4- DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>79</b>
4.1 - Popolazione	
4.2 – Scale psicometriche	
4.3 – Batteria neuropsicologica	
4.4 – Correlazioni	
4.5 – Analisi Fattoriale	



## **ABSTRACT**

Overwhelming evidence suggests that compromised neuropsychological function is frequently observed in schizophrenia. Neurocognitive dysfunction has often been reported in bipolar spectrum disorders, although there are inconsistencies in the literature. Neurocognitive functioning may represent an indicator of genetic risk and poor functional outcome in both schizophrenia and bipolar disorder. The degree and pattern of impairment between psychiatric groups have rarely been compared, especially when subjects are psychiatrically stable.

In this study we compared clinically stable schizophrenic spectrum patients (n.46), bipolar spectrum patients (n.53), controls (n.45) and first-degree relatives without psychiatric disorder (n.10). Psychopathology, global functioning and neurocognitive functioning were assessed.

Both bipolar subjects and schizophrenic subjects differed from control subjects in neurocognitive function, which was independent from both age of onset and illness duration. Bipolar and schizophrenic patients shared the same pattern of neuropsychological impairment, although bipolar spectrum performed a little better; there were only small quantitative differences across the two diagnostic groups. This finding is consistent with the idea that there are common mechanisms that underlie different diseases and with a growing emphasis on identifying core neural systems in the psychotic continuum.

## RIASSUNTO

Vi sono crescenti evidenze a favore di una compromissione neurocognitiva nei disturbi schizofrenici; tali disfunzioni sono state osservate anche nei disturbi bipolari, ma con dati ancora contrastanti. In entrambe le patologie, il funzionamento neurocognitivo è un importante indicatore di esito e può rappresentare un marker specifico di vulnerabilità di malattia.

Sono ancora pochi gli studi che hanno confrontato il profilo e il grado di compromissione cognitiva nei due spettri patologici, soprattutto in fase di stabilità clinica.

In questo studio abbiamo confrontato pazienti stabili dal punto di vista psicopatologico con diagnosi di spettro schizofrenico (n.46), di spettro affettivo-bipolare (n.53), controlli sani (n.45) e familiari di I grado non affetti (n.10); i soggetti sono stati valutati con scale psicometriche per la psicopatologia e il funzionamento globale, e con una batteria di test neuropsicologici per l'assetto neurocognitivo.

Abbiamo riscontrato differenze significative sia dei pazienti dello spettro schizofrenico sia dello spettro bipolare, rispetto ai controlli sani, per quanto riguarda la performance cognitiva, che è apparsa non correlata all'età di esordio e alla durata di malattia. E' emerso un pattern condiviso di compromissione neuropsicologica, di grado lievemente meno severo di disfunzione nello spettro bipolare: sono infatti state riscontrate solo lievi differenze di tipo quantitativo tra i due gruppi diagnostici.

Tale dato avvalorava l'ipotesi secondo cui le maggiori patologie psichiatriche condividono meccanismi neurali di base in un continuum psicotico.

# **1 – INTRODUZIONE**

## **1.1 MULTIFATTORIALITA' IN AMBITO PSICHIATRICO**

La maggior parte delle comuni malattie come l'ipertensione, il diabete, alcuni tipi di neoplasie e le malattie psichiatriche sono determinate da un background genetico, da fattori ambientali e stile di vita e vengono perciò definite malattie multifattoriali. Sono rari i caratteri associati allo sviluppo di specifiche patologie che hanno una modalità di trasmissione esclusivamente mendeliana, esclusivamente poligenica o anche esclusivamente ambientale: la maggior parte delle patologie dipendono da una mescolanza di determinanti genetici più o meno importanti, associati ad influenze ambientali.

L'evidenza che esistono fattori genetici nel determinare le malattie multifattoriali deriva dall'osservazione epidemiologica che tali condizioni sono più frequenti tra individui correlati geneticamente (consanguinei) rispetto alla popolazione generale. La percentuale di affetti è direttamente proporzionale al numero di geni comuni ovvero al grado di parentela: parenti di primo grado presentano un'incidenza di malattia superiore rispetto a soggetti che condividono un minor numero di geni (Clementi e Tenconi, 2000).

I maggiori riscontri a favore di un possibile eziologia, almeno in parte di tipo genetico, sono stati ottenuti soprattutto dallo studio delle principali forme di disturbi dello spettro schizofrenico e dei disturbi affettivi maggiori, anche se con dati non sempre omogenei tra loro. I motivi di tale variabilità, oltre che alla complessità ed alle difficoltà tecniche nella realizzazione di ampi studi familiari, possono essere riconducibili nell'ambito psichiatrico alle disomogeneità nella definizione del fenotipo, strettamente correlata alla

difficoltà nella formulazione delle diagnosi, a cui la produzione di precisi sistemi nosografici categoriali ha almeno in parte cercato di fare fronte negli ultimi decenni.

Secondo il modello eziologico multifattoriale alla base di tali malattie ci sarebbe dunque una molteplicità di alterazioni geniche, la gran parte delle quali da considerarsi “normali variazioni” e non necessariamente “mutazioni patogene”, con un effetto tuttavia di intensità variabile in relazione alla loro associazione sia quantitativa che qualitativa, e verosimilmente secondo un modello più probabilistico piuttosto che deterministico. I fattori genetici opererebbero quindi creando una “vulnerabilità” al rischio ambientale a cui i soggetti possono essere ulteriormente esposti in maniera variabile.

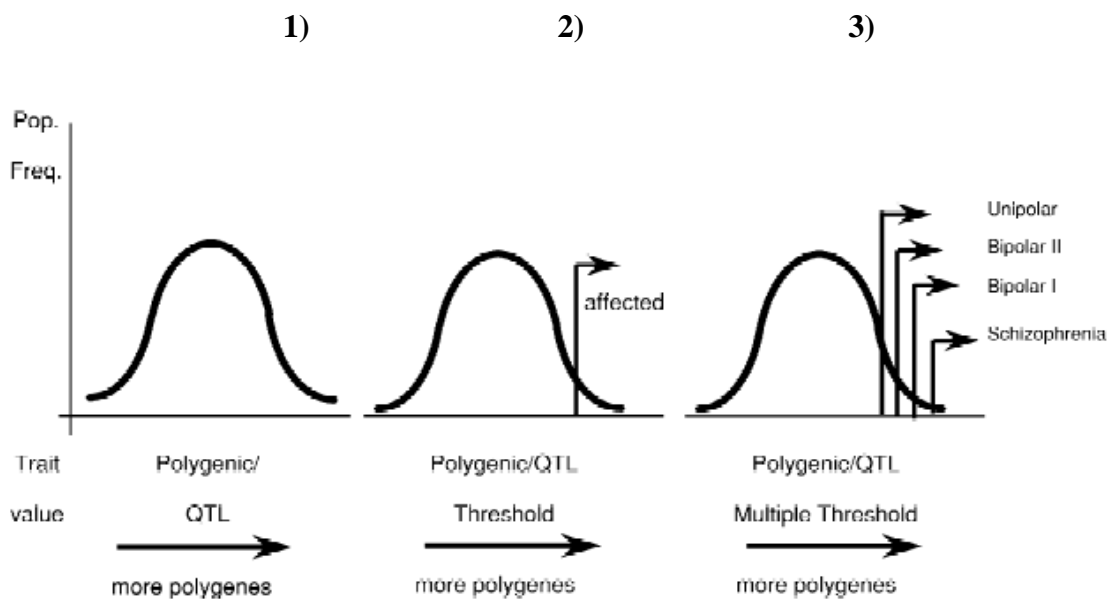
Nonostante ciò va comunque sottolineato come nel panorama odierno la genetica psichiatrica possa assumere implicazioni teoriche che vanno oltre la complessa questione dell’eziologia delle malattie mentali, coinvolgendo la nosografia e la stessa concezione delle malattie.

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). Le patologie organiche comunemente ritenute ad eziologia multifattoriale sono pertanto considerate variazioni quantitative dalla norma, che statisticamente si possono collocare agli estremi di una ipotetica curva gaussiana, usata per descrivere la distribuzione nella popolazione di caratteri come l'altezza o l'intelligenza, ma anche ad esempio l'umore.

Esistono vari modelli che cercano di spiegare al meglio la trasmissione poligenica di malattie complesse:



(Kelsoe, 2003) QTL:quantitative trait model

**1. Modello poligenico puro:** nella modalità di trasmissione genetica illustrata nella figura 1 il tratto studiato è una variabile continua che risulta da un effetto combinato di vari geni. Questi geni se presenti in quantità sufficiente, producono un effetto quantitativo rilevante.

Quindi in base a questo modello i tratti quantitativi derivano da numerosi geni minori (*small effect genes*) che insieme producono un effetto quantitativo cumulativo.

- 2. Modello poligenico ad una soglia:** gli effetti dei numerosi geni coinvolti possono combinarsi in maniera additiva o moltiplicativa e solo dopo aver raggiunto una certa soglia si manifesta il fenotipo.
- 3. Modello poligenico a soglie multiple:** il modello poligenico puro è stato in seguito esteso per includere l'ipotesi della presenza di fenotipi differenti derivati da un background genetico simile (i.e. spettro). Il raggiungimento di diverse soglie comporta il manifestarsi di diversi disturbi. Questa ipotesi richiede appunto l'assunzione che i diversi fenotipi siano quantitativamente in relazione tra loro.

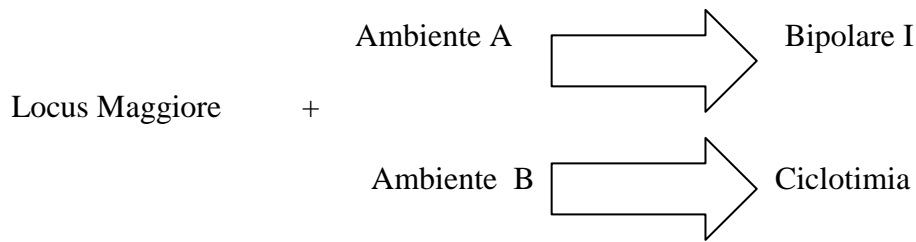
Secondo quest'ultimo modello, oggi maggiormente supportato, per identificare geni di suscettibilità di fenotipi complessi bisogna esaminare contemporaneamente molti geni e considerare gli effetti della loro interazione.

### ***1.1.1 Modelli di interazione gene-ambiente***

E' evidente che non si può escludere l'influenza dell'ambiente poiché nessun modello di trasmissione genetica "pura" riesce a rendere conto dei dati sull'aggregazione familiare.

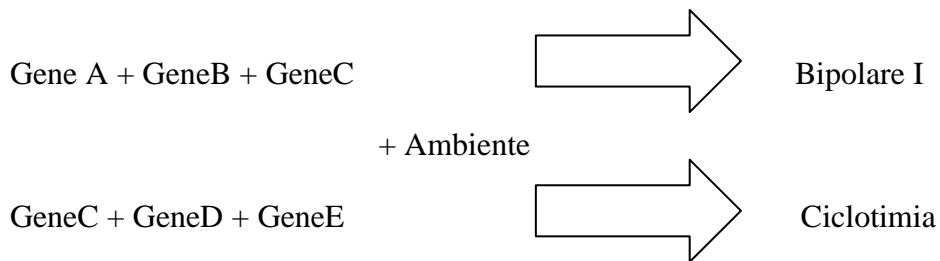
Secondo un primo modello di interazione, un singolo locus maggiore conferisce una predisposizione alla malattia, ma diversi ambienti fanno sì che risulti l'uno o l'altro fenotipo:

(Kelsoe, 2003)



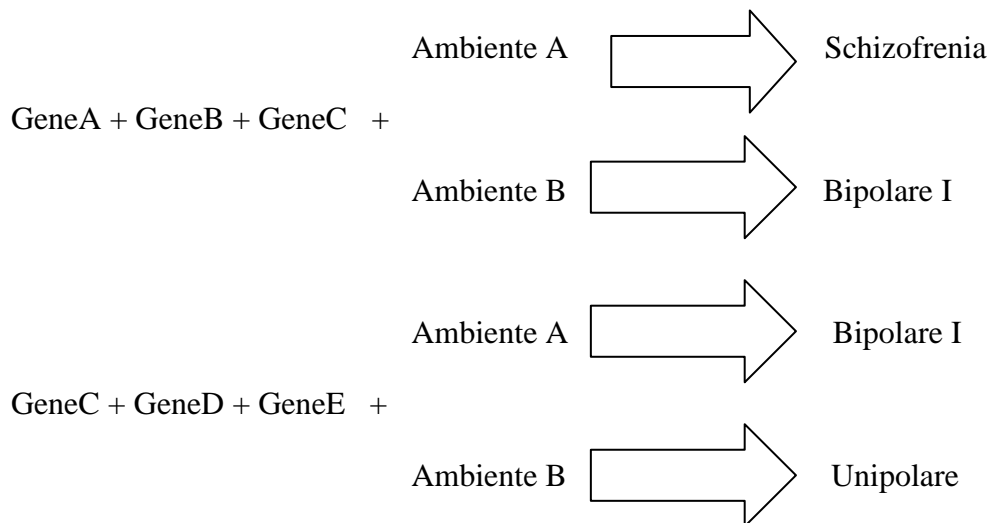
Per il secondo modello, l'ambiente gioca un ruolo meno specifico. Diversi fenotipi risultano da diverse combinazioni di geni, che possono interagire per produrre malattie differenti:

(Kelsoe, 2003)



Il terzo è il modello più complesso e il più probabile. Diverse combinazioni di geni interagiscono in modi diversi con differenti fattori ambientali producendo così una varietà di fenotipi:

(Kelsoe, 2003)



Per la schizofrenia gli studi di epidemiologia genetica hanno evidenziato che fattori genetici contribuiscono all'aggregazione familiare del disturbo, ma il preciso modello di trasmissione non è ancora stato chiaramente delineato. Molti autori sostengono che l'aggregazione familiare sia il risultato di fattori genetici, mentre altri sottolineano l'importanza di fattori ambientali. I modelli di trasmissione proposti per la schizofrenia sono quindi molteplici e ancora in fase di studio.

## **1.2 - MALATTIE PSICHIATRICHE COMPLESSE AD ESORDIO PRECOCE: DALLA DICOTOMIA KRAEPELINIANA AL CONCETTO DI SPETTRO**

### ***1.2.1 Inquadramento del disturbo schizofrenico***

Tra tutti i disturbi psichiatrici sicuramente la schizofrenia pone i maggiori problemi di definizione e formulazione precisa dei suoi confini diagnostici. Il numero delle ipotesi eziopatogenetiche e dei modelli esplicativi sembra quasi illimitato e non c'è dubbio che la schizofrenia appaia come il terreno più fecondo per la loro nascita e il loro moltiplicarsi. Questo interesse che da circa un secolo ha coinvolto e continua a coinvolgere psichiatri di ogni scuola e area culturale non trova una spiegazione logica nei dati statistici di morbilità: come abbiamo visto, infatti, incidenza e prevalenza sono nettamente inferiori a quelle di altri disturbi psichiatrici e la schizofrenia è quindi un disturbo relativamente raro che suscita un enorme interesse nel campo dei disturbi mentali. La ragione si trova soprattutto nel fatto che la schizofrenia si presenta come l'archetipo della malattia mentale e che rappresenta il luogo ideale per capire come vari determinanti possono concorrere a causare un disturbo psichiatrico.

Oggi, diverse linee di ricerca convergono nell'attribuire un ruolo di concausa importante ad alterazioni prenatali del neurosviluppo, potenziate nel loro peso patogenetico da eventi traumatizzanti perinatali. Tuttavia, il momento storico dell'esistenza in cui essa si manifesta con maggiore frequenza, il peso del carico genetico, il significato di gravi eventi stressanti nei primi 3 anni di vita, il ruolo giocato successivamente da altri eventi in situazioni critiche dello sviluppo pongono continuamente il problema dell'interazione tra predisposizione e ambiente nella genesi della schizofrenia (Pancheri, 2002; Andreasen, 2010).

Identificata per la prima volta da Kraepelin sulla base della dicotomia *dementia praecox*/psicosi maniaco depressiva e di precise caratteristiche ancora valide (inizio in età giovanile, decorso tendenzialmente cronico con esacerbazioni acute, nota costellazione di sintomi) è stata 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.

*La prima dimensione viene definita come trasformazione della realtà.* Sul piano clinico essa corrisponde all’ampia gamma dei vissuti deliranti e allucinatori. *La seconda dimensione è l’impoverimento ideoaffectivo.* Sul piano clinico è espressa dai cosiddetti sintomi negativi (apatia, abulia, anaffettività, asocialità, scarsa capacità di pianificazione). *La terza dimensione è rappresentata dalla disorganizzazione.* Si esprime fenomenologicamente con i disturbi formali del pensiero e del linguaggio nelle loro varie manifestazioni e con la disorganizzazione comportamentale che ne è una diretta conseguenza. Nella schizofrenia tutte e tre le dimensioni sono sempre presenti in qualunque fase della malattia.

Dal punto di vista epidemiologico, il disturbo schizofrenico è considerato uno dei più importanti problemi sanitari al pari del cancro e delle malattie cardiovascolari. Si tratta di una patologia diffusa in tutto il mondo con stime di prevalenza negli adulti pari allo 0,5-1,5% della popolazione e di prevalenza lifetime dello 0,5-1% (DSM IV-TR). La schizofrenia ha un decorso cronico e tassi di incidenza considerevolmente bassi, attorno all'1 per 10.000 per anno. La prevalenza è uguale per maschi e femmine sebbene i due sessi mostrino differenze per ciò che riguarda l'età di esordio ed il successivo decorso di malattia. Il picco d'età d'esordio è compreso tra i 15 e 25 anni per gli uomini, tra i 25 e i 35 per le donne (i cambiamenti nelle richieste e nel tessuto sociale stanno diminuendo questa differenza nell'età di esordio, rendendo un po' più tardivo quello dei maschi). Un esordio prima dei 10 anni come dopo i 50 anni è raro. Nelle donne il decorso è globalmente più favorevole con una minore incidenza di sintomi negativi e migliore funzionamento globale a lungo termine (Cassano, 2006).

Infine, per quanto riguarda la clinica, le manifestazioni essenziali della schizofrenia sono la presenza di un insieme di caratteristici segni e sintomi che si suddividono in due ampie categorie: positivi e negativi. Secondo i criteri A1-A4 del DSM-IV si definiscono i sintomi positivi come un eccesso o distorsione di funzioni normali includendo distorsioni o esagerazioni del contenuto del pensiero (deliri), della percezione (allucinazioni), del linguaggio e della comunicazione (eloquio disorganizzato) e del controllo del comportamento (comportamento disorganizzato o catatonico). I sintomi negativi invece (criterio A5) riguardano restrizioni nello spettro e nell'intensità delle espressioni emotive (appiattimento dell'affettività), nella fluidità e nella produttività del pensiero e dell'eloquio (alogia) e nell'iniziare comportamenti finalizzati a una meta (abulia).

### ***1.2.2 Studi genetici sulla schizofrenia***

La schizofrenia è stata per molto tempo oggetto di una accurata ricerca epidemiologica.

L'osservazione sistematica che un disordine si presenta comunemente *nelle famiglie* è generalmente la prima evidenza che suggerisce la possibile importanza di fattori genetici e questo è stato il caso della schizofrenia. Un gran numero di studi epidemiologici ha confermato l'esperienza individuale di molti psichiatri, cioè che i parenti più stretti di pazienti schizofrenici mostrano una incidenza della malattia considerevolmente elevata. Nella letteratura scientifica classica la prevalenza nella popolazione generale era considerata circa dell'1%, mentre la prevalenza nei genitori degli schizofrenici del 5% e nei loro fratelli e/o figli, all'incirca del 10%. In ogni caso, il più alto rischio di schizofrenia nei parenti dei pazienti schizofrenici evidenziato da puri dati osservazionali, non costituisce una prova dell'influenza di fattori genetici, dal momento che le famiglie condividono anche le comuni influenze ambientali oltre che le strutture genetiche.

Una maggiore evidenza deriva dagli studi che valutano l'incidenza o la prevalenza della schizofrenia *in gemelli monozigoti e dizigoti* di soggetti schizofrenici. A causa della differente condivisione percentuale del DNA nei due gruppi di gemelli ci si potrebbe aspettare che un disordine dove i fattori genetici giocano un ruolo importante mostri un alto tasso di concordanza (o di coincidenza) nei gemelli monozigoti ed un tasso di concordanza per i gemelli dizigoti non dissimile da quello rilevabile nei fratelli. Gli studi gemellari della schizofrenia negli ultimi cinquant'anni hanno trovato con una notevole consistenza che il tasso di concordanza nei gemelli dizigoti non è difatti significativamente differente da quello dei fratelli ed è pari a 0-28% mentre nei gemelli monozigoti il tasso di concordanza si assesta sul 41-65% (Cardno et al, 2000).

Il più completo studio gemellare per la schizofrenia, dove peraltro si è cercato di evitare o almeno tenere sotto controllo le sorgenti di errore, è stato descritto da Gottesman e Shields (1972). Lo studio era basato su 57 coppie gemellari di cui almeno un soggetto per ciascuna coppia era schizofrenico. Venne trovata una più alta concordanza di schizofrenia nei gemelli monozigoti che non nei dizigoti ed una valutazione consensuale globale portò il tasso di concordanza monozigote al 40-50% e quello dizigote al 9-10%. Nonostante l'affidabilità di questo studio non fu possibile controllare l'effetto specifico di variabili ambientali e pertanto un loro possibile contributo alla differenza osservata tra i tassi di concordanza monozigoti-dizigoti non può essere esclusa a priori.

I soggetti *adottati* che condividono i loro geni con i genitori biologici ed il loro ambiente con la famiglia adottiva offrono quello che probabilmente è il miglior mezzo di indagine sperimentale per separare le influenze genetiche da quelle ambientali, anche se occorre essere molto attenti ad eventuali fattori confondenti come meccanismi di adozione selettivi e la conoscenza di patologie mentali nella famiglia biologica. Tra i molti studi relativi a pazienti schizofrenici adottati, alcuni, metodologicamente ineccepibili, hanno portato a conclusioni indubitabili. Studiando i pedigrees degli schizofrenici in Islanda, Karlsson (1966) individuò alcuni soggetti che erano strettamente correlati geneticamente a pazienti schizofrenici, ma avevano vissuto separatamente da questi ultimi. Essi mostravano un'alta incidenza di schizofrenia in contrasto alla popolazione generale come anche in contrasto a gruppi di soggetti allevati con individui schizofrenici cui però non erano geneticamente correlati. In seguito altri studi con lo scopo di studiare le influenze genetiche ed ambientali della schizofrenia presero in considerazione soggetti adulti che erano stati legalmente adottati in giovane età da soggetti con cui non avevano alcuna relazione di parentela (Kendler et al, 1981). In totale, il 13,9% dei soggetti geneticamente correlati ad uno

degli schizofrenici indice adottati riceveva una di queste diagnosi mentre ciò era vero solo per il 2,7% dei parenti adottivi degli schizofrenici. La differenza tra il gruppo di coloro che erano geneticamente correlati ai casi indice schizofrenici adottati e gli altri tipi di “parenti” è molto significativa da un punto di vista statistico ed è un elemento a favore dell’azione di fattori genetici nella trasmissione della schizofrenia.

Ad oggi è ormai accertato dagli studi sulle famiglie, sui gemelli e su adottati mostrano che il rischio di ammalarsi per i parenti degli affetti è notevolmente aumentato e ciò dipende non solo da un background genetico condiviso ma anche da un ambiente comune, avvalorando la schizofrenia come malattia ad eziopatogenesi multifattoriale (Craddock et al, 2006).

### ***1.2.3 Inquadramento del Disturbo Bipolare***

I disturbi dell’umore comprendono un ampio gruppo di condizioni psicopatologiche il cui quadro clinico è dominato, oltre che da un’alterazione del tono affettivo, anche da sintomi psicomotori, cognitivi e neurovegetativi e talvolta manifestazioni psicotiche.

Secondo la classificazione del DSM-IV TR i disturbi dell’umore comprendono i Disturbi Unipolari, i Disturbi Bipolari e due disturbi basati sull’eziologia (disturbo dell’umore dovuto ad una condizione medica e disturbo indotto da sostanze). Il Disturbo Bipolare si distingue da quello Unipolare dal momento in cui il soggetto presenta non solo la polarità depressiva ma anche quella maniacale. Inoltre il DSM-IV prevede quattro differenti forme di disturbo bipolare: il Disturbo Bipolare I e II, il Disturbo Ciclotimico e la categoria residua del Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato.

Il Disturbo Bipolare I è caratterizzato da uno o più Episodi Maniacali o Misti, solitamente accompagnati da Episodio Depressivi Maggiori (DSM-IV TR).

Nel decorso spontaneo del disturbo bipolare I i singoli episodi hanno una durata abbastanza regolare, mediamente 3-4 mesi per la mania e 6-8 mesi per la depressione, e stabile nell'arco della malattia, tendendo a decrescere leggermente solo dopo numerose recidive. *L'età di esordio* del disturbo bipolare I si colloca tra i 15 e i 40 anni, con una maggiore frequenza intorno ai 30 anni. La *polarità di esordio* nella maggior parte dei casi, soprattutto nel sesso femminile, è rappresentata dalla depressione: il rapporto depressione/mania al primo episodio è infatti di 3/1 nelle donne e 3/2 nei maschi. Il *numero di episodi* cui il paziente può andare incontro nel corso della vita varia notevolmente da soggetto a soggetto, oscillando da 2-3 a più di 20-30, con una media intorno a 8-10. Più che il numero assoluto degli episodi, importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche ha la durata del *ciclo maniaco-depressivo*, cioè l'intervallo di tempo che va dall'inizio di un episodio all'inizio di quello successivo. Poiché la durata delle singole fasi maniacali e depressive è relativamente costante nello stesso individuo, la lunghezza del ciclo è soprattutto in funzione della durata dell'intervallo libero, cioè del periodo di benessere intercritico.

Il Disturbo Bipolare II invece ha come manifestazioni principali uno o più Episodi Depressivi Maggiori accompagnati da almeno un Episodio Ipomaniacale (DSM-IV TR).

Per quanto riguarda *l'età di insorgenza, numero di episodi, la polarità di esordio, le caratteristiche del ciclo*, abitualmente si fa riferimento ai dati riportati per il disturbo bipolare I poiché nella maggior parte degli studi non vengono differenziate le forme I e II. In realtà esistono piccole differenze tra i due disturbi: nel Disturbo Bipolare II c'è una tendenza ad un'insorgenza più tardiva, tra i 30 e i 50 anni, ad una più breve durata degli episodi, ad una

maggior frequenza delle recidive. Nei pazienti con disturbo bipolare II è chiaramente più elevato il rischio di ricorrenze stagionali, di rapida ciclicità e la tendenza alla cronicizzazione. Molto alta risulta anche la comorbilità con altre patologie psichiatriche, come il disturbo da attacchi di panico, il disturbo ossessivo-compulsivo, i disturbi di personalità, e con l'abuso di alcool o droghe.

La prevalenza e l'incidenza dei disturbi bipolari tendono ad essere in parte sottostimate in quanto, soprattutto nel sesso femminile, l'esordio è rappresentato spesso da un episodio depressivo e, quindi, le caratteristiche di bipolarità possono non essere rilevate al momento della valutazione del soggetto. Inoltre la maggior parte dei dati sull'incidenza dei disturbi bipolari, seppur scarsi, si basano esclusivamente sul tasso di primi contatti per questa patologia con servizi psichiatrici.

La percentuale di prevalenza di bipolari tra i pazienti con Disturbi dell'Umore oscilla tra il 15 ed il 40%. Dati molto recenti indicano che la prevalenza del Disturbo Bipolare I nell'arco della vita, nei paesi industrializzati, è inferiore all'1%. Per quanto riguarda l'incidenza i dati si assestano su un 10-15 casi per 100.000 per anno: questo dato epidemiologico è estremamente variabile e condizionato dalla modalità di reclutamento dei soggetti affetti da tale patologia.

#### ***1.2.4 Studi genetici sul disturbo bipolare***

Studi effettuati sui familiari, sui gemelli e sugli adottivi nell'ambito del disturbo bipolare negli ultimi 20-30 anni hanno portato ad un notevole produzione di ipotesi e prove che supportano l'esistenza di geni predisponenti a tale patologia e mostrano anche come esiste una gradazione nell'aumento del rischio di malattia in base al grado di parentela esistente tra soggetto affetto e la sua famiglia. In particolare gli studi gemellari e gli studi

di adottivi hanno contribuito ad individuare nella componente genetica-biologica il ruolo eziopatogenetico più rilevante nella trasmissione della suscettibilità ad ammalare di Disturbo Bipolare.

Fin dal 1960 circa 20 *studi sui familiari* hanno esaminato il rischio dei parenti di primo grado di soggetti affetti di presentare il Disturbo Bipolare (Smoller et al, 2003). Nonostante le differenze metodologiche questi studi riportano l'esistenza di un aumento del rischio di manifestare il disturbo bipolare tra i parenti di primo grado dei probandi. Questo rischio si assesta approssimativamente tra l'8% e il 10%, significativamente più alto che quello per la popolazione generale che invece si aggira intorno all'1-4%. Data la possibilità che non solo fattori genetici ma anche ambientali influiscano su tale risultato, sono necessari ulteriori studi su questa ipotesi per stabilire che l'assetto genetico influisca sulla trasmissione della malattia.

Dati a supporto di tale ipotesi possono provenire da studi sugli adottivi e sui gemelli che possono far luce sul contributo dei fattori ambientali in questa patologia. Purtroppo gli studi sugli adottivi sono stati inconcludenti ma le analisi statistiche effettuate sui gemelli hanno stabilito chiaramente che l'ereditabilità del disturbo bipolare è soprattutto dovuta all'influenza di fattori genetici. Questi studi hanno mostrato che esiste una maggior concordanza per il disturbo bipolare tra i gemelli monozigoti piuttosto che tra i gemelli dizigoti. Secondo tre grossi studi sui gemelli (Kendler et al, 1998; Mc Guffin et al, 2003; Kieseppa et al, 2004) il tasso di concordanza è tra il 38,5% e il 43% per i gemelli monozigoti mentre ha un valore compreso tra il 4,5% e il 5,6% per i gemelli dizigoti. Infine questi studi hanno portato ad una stima della ereditabilità del disturbo bipolare compresa tra il 79% e il 93%.

In ogni caso è importante capire che anche se si è arrivati a dire che il disturbo bipolare è strettamente correlato all'assetto genetico, non ha chiarito definitivamente la modalità di trasmissione che sottende a tale patologia.

Resta comunque probabile l'ipotesi dell'azione combinata di diversi geni come in altre patologie complesse in ambito psichiatrico (Kelsoe, 2003), secondo un modello di trasmissione a soglie multiple come discusso precedentemente.

In seguito agli studi su famiglie, gemelli e adottivi si è passati agli *studi di con analisi di linkage e studi di associazione* al fine di esaminare la trasmissione di un gene da una generazione alla successiva nella stessa famiglia.

In letteratura non ci sono molti dati sulla genetica del disturbo in quanto non è stato studiato così approfonditamente come la schizofrenia; per questa patologia in ogni caso sono state individuate numerose regioni cromosomiche evidenziate tramite studi di linkage che aprono la strada alla genetica nell'ambito del disturbo bipolare. La conoscenza di geni di suscettibilità per la patologia bipolare permetterà di convalidare le teorie riguardanti lo spettro e chiarire quelle che sembrano basi genetiche comuni tra le maggiori patologie psichiatriche (Kelsoe, 2003).

### **1.3 - ASPETTI COMUNI TRA 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 definizione dicotomica di Emil Kraepelin "dementia praecox/psicosi maniaco depressiva" (1919) precedentemente discussa, che sta alla base della moderna diagnostica psichiatrica rappresentata principalmente da due sistemi diagnostici: ICD10 e DSM-IV TR (Craddock et al, 2006).

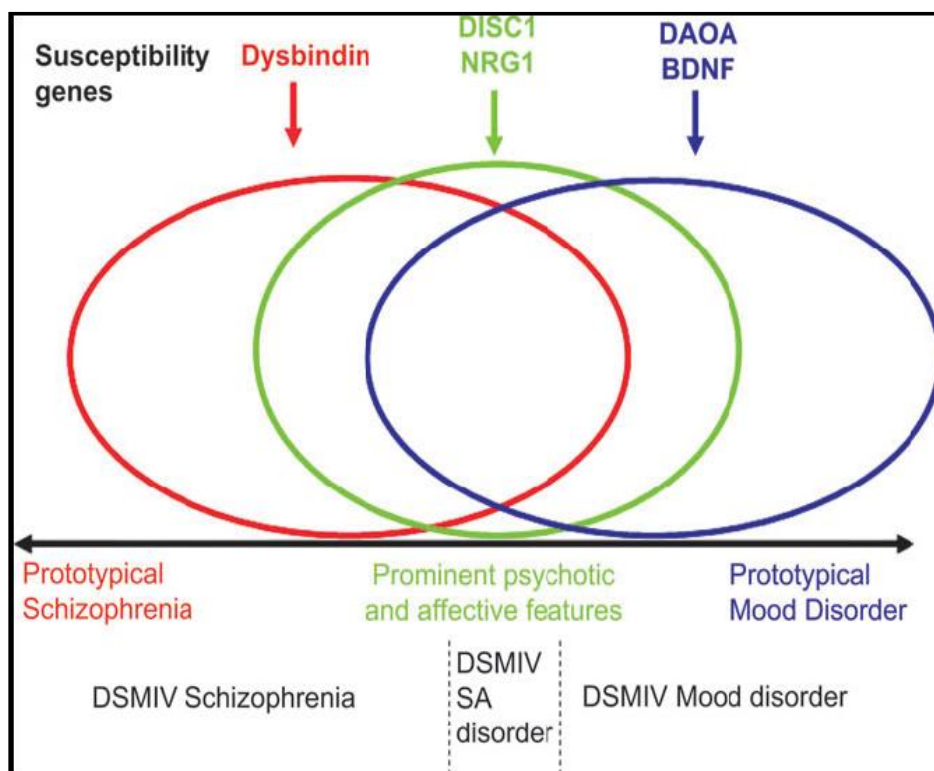
Anche se per quasi cento anni la visione di Kraepelin è stata quella maggiormente accreditata nella pratica clinica psichiatrica, è sempre esistita una linea di pensiero contraria a questa dicotomia. Molti clinici si sono posti il problema di rinnovare la classificazione della schizofrenia e del disturbo bipolare: da questa posizione hanno preso origine la classificazione delle psicosi endogene di Leonhard del 1979 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.

- *Studi sui familiari di soggetti affetti*: in numerose famiglie non si ritrovano solo casi della patologia in esame, ad esempio la schizofrenia, ma anche soggetti affetti da altre patologie come il disturbo bipolare o con diagnosi di altre psicosi e altri disturbi dell'umore. Infatti, alcuni studi hanno mostrato dati statisticamente significativi sia riguardo l'aumento di incidenza del disturbo bipolare tra i familiari di soggetti affetti da schizofrenia (Pope et al, 1990), sia per quanto riguarda l'aumento di diagnosi di schizofrenia tra i familiari dei pazienti con disturbo bipolare (Valles et al, 2000). Inoltre il disturbo schizoaffettivo, considerato un disordine a cavallo tra le due patologie prese in esame ricorre con un tasso di incidenza maggiore nei familiari di soggetti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale (Kendler et al, 1998).
- *Studi sui gemelli*: uno studio recente, non utilizzando la gerarchia diagnostica determinata dai sistemi di classificazione in uso, ha dimostrato una chiara sovrapposizione della suscettibilità genetica nei soggetti con diagnosi di schizofrenia e mania (Cardno et al, 2002). Questo studio, oltre a supportare l'esistenza di geni di suscettibilità specifici per la schizofrenia o per il disturbo bipolare, suggerisce l'esistenza di altre determinanti che influenzano la suscettibilità sia del disturbo schizoaffettivo, che della schizofrenia e del disturbo bipolare come ad esempio il fattore ambientale.
- *Studi di linkage*, mirati all'identificazione di regioni cromosomiche correlate ad una determinata patologia, mostrano una consistente sovrapposizione di alcune regioni, identificate per il disturbo bipolare e la schizofrenia, ponendo l'interesse soprattutto sulle regioni 13q32 e 22q11 (Craddock et al, 2006). Gli studi di linkage tuttavia possono solo portare delle prove indirette all'ipotesi della condivisione di geni di suscettibilità tra queste due patologie.

- *Studi sui geni candidati.* Dati più diretti provengono dagli studi che osservano le variazioni geniche che sembrano determinare una suscettibilità alla schizofrenia e al disturbo bipolare. Nella maggior parte dei casi il gene è stato prima implicato negli studi riguardanti la schizofrenia e poi ricercato anche nei soggetti affetti da disturbo bipolare. Pertanto esistono prove più consistenti sui geni di suscettibilità per la schizofrenia piuttosto che il disturbo bipolare: ciò può essere dovuto ad un'effettiva maggior importanza della schizofrenia rispetto al disturbo bipolare oppure al fatto che la schizofrenia per prima è stata oggetto di studio della genetica psichiatrica.

Relazione tra geni di suscettibilità e i fenotipi clinici. Le ellissi che si sovrappongono rappresentano i diversi geni studiati: l'ellisse rosso rappresenta il fenotipo prevalentemente schizofrenico, l'ellissi blu evidenzia la sfera dei disturbi dell'umore e il verde un fenotipo misto con caratteristiche riconducibili sia alla schizofrenia che al disturbo bipolare (Craddock, O'Donovan, Owen, 2006).



## 1.4 - 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):**

<i>Determinanti di uno spettro (o di un continuum)</i>	
<b>Diretti</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alterazioni genetiche</li><li>• Alterazioni biochimiche</li><li>• Alterazioni morfologiche</li><li>• Alterazioni funzionali</li><li>• (Risposta alla farmacoterapia)</li></ul>	<b>Indiretti</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Analisi psicopatologica trasversale</li><li>• Analisi clinica longitudinale</li><li>• Comorbilità trasversale</li><li>• Comorbilità longitudinale</li><li>• (Risposta alla farmacoterapia)</li></ul>

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, inquadrata nosograficamente in modo separato, in realtà si espressione di un medesimo processo morboso, dove la costellazione genetica, l'età di insorgenza e la rapidità di comparsa dei sintomi assumano 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

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.

## **1.5 - IL FUNZIONAMENTO NEUROCOGNITIVO NELLO SPETTRO**

### ***1.5.1- Disturbi schizofrenici***

Benchè alcune disfunzioni cognitive in pazienti con schizofrenia fossero state già segnalate nella prima descrizione della malattia fornita da

Kraepelin, l'ipotesi secondo cui queste potessero costituire un aspetto primario riscosse un credito molto limitato. Le ipotesi sviluppate successivamente tendevano ad attribuire i deficit cognitivi a fattori quali la scarsa motivazione, i disturbi del pensiero e/o le allucinazioni, la menomazione funzionale conseguente ai sintomi positivi e gli effetti iatrogeni dell'istituzionalizzazione.

Nel corso degli anni '80 è stata formulata l'ipotesi che la schizofrenia rappresenti una possibile conseguenza a lungo termine di una anomalia precoce dello sviluppo neuronale, il cosiddetto modello del neurosviluppo. Tale teoria prendeva spunto da studi effettuati da Barbara Fish negli anni '70, che avevano evidenziato una molteplicità di anomalie motorie, cognitive, sociali e di linguaggio in bambini che successivamente si sarebbero ammalati di schizofrenia: tali ricerche suggerirono che la schizofrenia, più che una malattia degenerativa come inteso nel modello kraepeliniano, si doveva intendere come disturbo-ritardo complessivo dello sviluppo. Nel 1983, Feinberg spostò l'interesse negli anni dell'adolescenza, periodo di maggiore maturazione e riorganizzazione cerebrale, nonché tipica età di esordio della malattia. Feinberg integrò la visione della Fish, proponendo la schizofrenia come un disordine del neurosviluppo dovuto ad alterazione nei processi di eliminazione sinaptica durante l'adolescenza e la prima età adulta.

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

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). Sebbene le manifestazioni estreme e floride della sintomatologia psicotica abbiano un grosso impatto sulle performance cognitive e rendano poco attendibili le valutazioni effettuate in quelle condizioni, quando si consideri un’espressività sintomatologica che permetta un’adeguata partecipazione del paziente all’esecuzione di test cognitivi, emerge che la fluttuazione del livello sintomatologico stesso non sembra rappresentare la variabile critica per la riuscita nei test eseguiti. Le alterazioni neurocognitive persistono indipendentemente dai trattamenti assunti, sono un forte indicatore di outcome funzionale e si riscontrano con maggiore incidenza nei familiari dei pazienti affetti rispetto ai controlli sani (Cannon, 2000). Per

queste caratteristiche i disturbi cognitivi sono attualmente tra i più studiati come possibili endofenotipi in ambito psichiatrico.

Sono state evidenziate come aree maggiormente deficitarie la memoria, l'apprendimento, l'attenzione e la velocità di processazione, le funzioni esecutive e la capacità di astrazione (Green, 2006; Heinrichs et al, 1999; Reichenberg et al, 2009).

### ***Capacità intellettive globali***

I soggetti con schizofrenia mostrano difficoltà intellettive generali marcate, soprattutto per quanto riguarda l'IQ di performance, mentre relativamente più conservato è l'IQ verbale. Lievi alterazioni nell'intelligenza generale sono state evidenziate anche nell'infanzia e adolescenza di soggetti successivamente ammalati di schizofrenia (Reichenberg e Harvey, 2007).

### ***Attenzione***

L'attenzione è una funzione psichica di ordine generale che permette la focalizzazione volontaria o passiva della coscienza e dell'attività del soggetto verso un determinato stimolo o contesto: volontaria quando è il soggetto a focalizzare la propria attenzione, passiva o involontaria quando è l'oggetto o l'evento ad attrarre l'attenzione del soggetto senza un suo sforzo consapevole.

In sostanza per attenzione si intende una funzione di controllo che sottende a tutta l'attività cognitiva (percezione, memoria e pensiero) e che a sua volta è in stretta relazione con il sistema neuronale che regola la vigilanza. L'attenzione può essere definita come l'attività di processi mentali centrali che aumentano la risposta a determinati stimoli (interni o esterni) mentre altri sono inibiti o ignorati. Non si tratta quindi di una funzione

discreta, piuttosto essa è strettamente legata alla memoria e alla chiarezza o coerenza dell'ideazione (Pavan, 2002).

Non è possibile specificare in maniera esaustiva le caratteristiche del sistema attentivo cerebrale, ma le attuali conoscenze permettono di identificare tre principali funzioni attentive fondamentali, piuttosto che un costrutto singolo (Reichenberg e Harvey, 2007):

1. orientamento nei confronti di uno stimolo (*orienting*), in particolare per ciò che riguarda la sua collocazione spaziale. Esso consiste nella consapevolezza della situazione rispetto al tempo e allo spazio, nonché della realtà della persona e della situazione;
2. identificazione e focalizzazione di stimoli o eventi bersaglio (*target*), provenienti sia dalle percezioni sensoriali che dalla memoria. Questa funzione detta anche concentrazione o attenzione selettiva consiste nel mantenimento della focalizzazione della coscienza su un'esperienza o un compito in corso. Alcuni autori definiscono questa funzione come controllo cognitivo e la considerano coinvolta nella regolazione delle funzioni cognitive e delle emozioni. Spesso viene studiata nell'ambito delle funzioni esecutive.
3. mantenimento dello stato di allerta (*alerting*) che consiste nella capacità di predisporre e mantenere lo stato di attenzione allo scopo di processare segnali in arrivo di significativa priorità.

Sin dalle prime osservazioni della malattia, i deficit dell'attenzione sono stati considerati come un aspetto fondamentale nella presentazione clinica della schizofrenia (Bleuler, 1950; Kraepelin, 1919-1971 e Green, 2000). L'attenzione è alterata nella schizofrenia in molti aspetti, inclusi il mantenimento di un'attenzione focalizzata, l'attenzione selettiva e il controllo cognitivo dell'attenzione.

Per quanto riguarda il mantenimento dello stato di allerta, studi di metanalisi (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Fioravanti et al, 2005; Dickinson

et al, 2007) suggeriscono che l'attenzione è alterata in questi soggetti in maniera significativa, anche se uno studio condotto da Dickinson, Ramsey e Gold (2007) mostra che la severità dell'alterazione può dipendere dalle caratteristiche dei test usati per indagare tale funzione, affermando che anche se la schizofrenia è associata ad un deficit nel mantenimento dello stato di allerta coinvolto nel processo dell'attenzione, il grado di tale deficit può essere influenzato dal tipo di compito richiesto.

L'orientamento invece non è stato studiato così a fondo anche se tre importanti studi (Gold et al, 1992; Posner et al, 1988; Wang et al, 2005) mostrano delle prove a favore del coinvolgimento di questa funzione nella schizofrenia. Sono comunque necessarie ulteriori studi per confermare un ruolo importante dell'orientamento in questa patologia.

Inoltre è importante ricordare che le alterazioni dell'attenzione possono influenzare l'andamento di altre funzioni cognitive. Si potrebbe infatti pensare che una scarsa attenzione possa impedire l'elaborazione di diverse informazioni. Tuttavia, studi di correlazione hanno dimostrato che generalmente le disfunzioni dell'attenzione spiegano solo una minima parte delle altre funzioni cognitive implicate nella schizofrenia (Goldberg, David, & Gold, 2003; Keefe et al, 2006).

### ***Memoria***

Secondo Kraepelin nella schizofrenia la memoria era solo lievemente alterata, e anche Bleuler, in modo ancora più deciso, affermava che “la memoria non è intaccata in questa patologia”. La loro osservazione si basava sull'osservazione clinica, ma appare in netto contrasto con le evidenze emerse nei tempi più recenti, quando con l'introduzione di batterie di test neuropsicologici standardizzati è apparso chiaro che l'alterazione della memoria è una importante caratteristica della schizofrenia. È comunque possibile “riconciliare” le visioni di Kraepelin e Bleuler con la recente

ricerca andando a chiarire quali aspetti o tipi di memoria sono più intaccati e quali invece sono conservati.

Si distinguono infatti due tipi di memoria a lungo termine: memoria esplicita o dichiarativa, che consente la rievocazione cosciente, e memoria implicita, non dichiarativa o procedurale, che si acquisisce con la ripetizione e la pratica e non richiede la rievocazione cosciente. La memoria esplicita si suddivide ulteriormente in memoria episodica, cioè la capacità di ricordare specifici eventi, e in memoria semantica che comprende il corpus di conoscenze concernenti il significato delle parole, la comprensione dei concetti e la capacità di categorizzazione.

Una review di Cirillo e Siedman nel 2003 indica la memoria come uno degli ambiti maggiormente alterati nell'ambito della schizofrenia.

Deficit nella memoria dichiarativa verbale sono considerati tra i più importanti deficit cognitivi nella schizofrenia, presente sin dall'esordio e dimostrabile anche nei parenti non affetti (che non rispondono ai criteri diagnostici per i disordini dello spettro schizofrenico del DSM-IV).

Il meccanismo della memoria dichiarativa si basa su tre distinte fasi: l'acquisizione di nuove informazioni (*encoding*), l'immagazzinamento della memoria (*storage*) e il recupero delle informazioni precedentemente immagazzinate (*retrival*).

Deficit nel richiamare le informazioni precedentemente imparate sono generalmente attribuiti all'alterata acquisizione delle informazioni piuttosto che ad un alterato recupero di tali dati. Numerosi studi dimostrano che i soggetti schizofrenici presentano deficit nel recupero delle informazioni ma Cirillo e Seidman (2003) esaminando attentamente le evidenze neuropsicologiche a riguardo delle alterazioni della memoria dichiarativa nella schizofrenia concludono che i deficit nel recupero delle informazioni sono dovuti ad alterazioni nella fase di immagazzinamento delle informazioni piuttosto che a danni nel recupero delle stesse.

L'abilità di immagazzinare le informazioni intesa anche come il mancato decadimento dei dati appena imparati (*dimenticanze*) è un altro aspetto della memoria dichiarativa. La percentuale di dimenticanze nei soggetti schizofrenici può essere più elevata che nei controlli sani. La revisione di Cirillo e Siedman (2003) suggerisce che i pazienti schizofrenici trattengono meno informazioni dei controlli sani (dal 10% al 20% in meno). Questa osservazione ci informa del fatto che una lieve ma significativa parte dell'abilità di immagazzinamento delle informazioni apprese è compromessa nei soggetti affetti. Tuttavia è stato anche osservato che quando le performance riguardo l'abilità di immagazzinamento vengono corrette considerando anche i deficit nell'acquisizione di nuove informazioni, le percentuali di dimenticanze sono comparabili tra pazienti e controlli sani (Gold et al, 2000). Questo tipo di performance caratterizzata da un'anomala acquisizione delle informazioni piuttosto che da un'aumentata percentuale di dimenticanze troverebbe la sua spiegazione in una disfunzione più generale, ovvero l'alterazione delle funzioni del lobo frontale (Wheeler et al, 1995).

La memoria non dichiarativa è stata studiata meno nell'ambito della schizofrenia e non è stata oggetto di metanalisi importanti. Tuttavia le ricerche eseguite in questo ambito, suggeriscono che questo aspetto della memoria è relativamente preservato nei pazienti schizofrenici. Per esempio, i soggetti affetti mostrano performance normali (Scherer et al, 2003) o lievemente alterate (Altshuler et al, 2004) nei compiti di apprendimento procedurale, che consistono nell'imparare compiti procedurali cognitivi o motori attraverso la pratica finché attraverso l'automatizzazione non si arriva ad una performance ottimale.

## ***Memoria di lavoro***

La memoria di lavoro è un concetto che, in molta recente letteratura neuropsicologica, ha sostituito la dizione di “memoria a breve termine”; è spesso definita come una capacità limitata del sistema di immagazzinamento di nuovi dati usato per mantenere o modificare informazioni temporaneamente (Gur et al. 2007). Con il termine memoria di lavoro ci si riferisce alla capacità di mantenere in memoria, per un tempo limitato, una certa quota di informazioni che non richiedano una manipolazione attiva da parte del soggetto e che devono essere usate in un contesto specifico per lo svolgimento di un compito.

Nel 1974 Baddeley e Hitch elaborarono il concetto sottostante la definizione attualmente accettata di memoria di lavoro. Essi avevano notato che i soggetti erano in grado di eseguire compiti di Digit Span alla loro piena capacità mentre eseguivano altri compiti. Nonostante un lieve declino della performance, il grado di alterazione era di gran lunga inferiore a quello previsto. Hanno quindi ipotizzato che l'idea di una memoria unitaria, singola, a breve termine fosse inadeguata e hanno proposto un sistema di memoria di lavoro che serva temporaneamente per mantenere e manipolare le informazioni nel corso dell'esecuzione di una serie di compiti cognitivi.

Il modello proposto da Baddeley include 3 sistemi di immagazzinamento mnemonico di limitata capacità -il loop fonologico, il taccuino visuospatiale, e la memoria episodica- e un sistema esecutivo centrale che guida le modificazioni delle informazioni contenute nei 3 sistemi di immagazzinamento mnemonico di limitata capacità.

Il *loop fonologico* è probabilmente la più studiata componente della memoria di lavoro: questa funzione consiste nel trattenere temporaneamente delle informazioni fonologiche che decadono poi in un periodo di pochi secondi se non avviene una ripetizione articolata di tali informazioni. Il loop fonologico viene studiato approfonditamente dal Digit Span Forward. Le attuali

evidenze riguardo la capacità di immagazzinamento delle informazioni possono sembrare in conflitto. Due studi di metanalisi (Aleman et al, 1999; Dickinson et al, 2007) suggeriscono un deficit medio-grave al Digit Span Forward Test anche se l'importanza di tale alterazioni altri studi hanno mostrato che la maggioranza dei pazienti avevano uno span (i.e. il più alto numero di ripetizioni corrette) compreso nel normale range (Goldberg et al, 1993; Tamlyn et al, 1992). Inoltre ripetizioni seriali dei numeri -digits- (richiamo delle lista di numeri della stessa lunghezza) rimane intatta quando la lista è corta ma inadatta per il livello considerato (Goldberg et al, 1998). Inoltre un Digit Span Forward alterato non può semplicemente essere dovuto ad una limitata capacità di immagazzinamento dato che ci sono prove a favore di un normale loop fonologico nei soggetti affetti (Brebion et al, 1997; Elvevag et al, 2002).

Oltmanns and Neale (1975) suggerirono che una diminuzione del punteggio totale del Digit Span Forward con una normale ripetizione di numeri seriali possa essere dovuta ad un alterazione a livello del controllo esecutivo centrale. In particolare, l'attenzione selettiva, caratterizzata dalla difficoltà di immagazzinare le informazioni più importanti escludendo quelle irrilevanti, sembra essere largamente anomala. Un'altra possibile spiegazione prende in considerazione la "lentezza cognitiva" tipica dei soggetti affetti da schizofrenia: pazienti con un rallentamento cognitivo avranno performance peggiori rispetto a soggetti con un normale funzionamento cognitivo (Elvevag et al, 2002).

*Il taccuino visuospatiale* invece si ritiene abbia la funzione di trattenere informazioni visuospatiali e di frazionarle attraverso separate capacità in dati visivi e spaziali; i pazienti affetti da schizofrenia mostrano una consistente alterazione nella performance riguardante sia le capacità spaziali che quelle visive (Lee e Park, 2005).

Questi dati non portano evidenze dirette a supporto di una riduzione della fase di immagazzinamento della memoria di lavoro; i pazienti possono avere la stessa capacità di immagazzinamento delle informazioni dei controlli sani ma non essere in grado di utilizzare tale risorsa (Reichenberg e Harvey, 2007). Infatti i Delayed response tasks richiedono non solo l'uso di una funzione specifica della memoria di lavoro ma implica anche l'uso di funzioni cognitive diverse come l'attenzione selettiva e la focalizzazione (Gold et al, 2003): a supporto di tale ipotesi si può ricordare che soggetti affetti da schizofrenia presentano alterazioni dell'attenzione selettiva, rendendo difficile un immagazzinamento selettivo efficace.

Altri autori invece enfatizzano la distinzione tra il temporaneo mantenimento delle informazioni e le funzioni che modificano le informazioni stesse nel sistema della memoria di lavoro. Le performance osservate nei pazienti affetti da SZ sono risultate essere peggiori quando venivano prese in causa le funzioni di immagazzinamento e modificazione delle informazioni piuttosto che nella valutazione di una delle due funzioni della memoria di lavoro (Barch, 2005).

Di conseguenza i deficit della memoria di lavoro sono aspetti importanti e clinicamente rilevanti della schizofrenia (Gur et al, 2007). Deficit nella memoria di lavoro sono stati descritti come possibili markers per la schizofrenia (Keri e Janka, 2004). Diversi studi suggeriscono che i deficit nella memoria di lavoro siano in parte ereditabili: studi su gemelli monozigoti o dizigoti discordanti indicano che l'influenza genetica nei deficit della memoria di lavoro nella schizofrenia è un elemento importante (Glahn et al, 2003). Inoltre Egan et al (2001) riportano una correlazione tra il polimorfismo valina-metionina sul gene codificante COMT e una diminuzione significativa delle funzioni della memoria di lavoro. Il deficit della memoria di lavoro, oltre ad essere almeno in parte geneticamente determinato, è anche più comune tra i parenti sani dei soggetti affetti rispetto

alla popolazione generale, rispecchiando quindi i criteri principali per la caratterizzazione di un endofenotipo.

### *Capacità esecutive*

Le capacità esecutive sono delle funzioni che consentono un equilibrio adattabile di mantenimento e spostamento delle risposte cognitive o comportamentali alle richieste ambientali; tale bilanciamento permette un comportamento mirato a più lungo termine anziché un'azione riflessa o automatica (Palmer & Heaton, 2000). Tale controllo richiede l'esame delle circostanze ambientali presenti e di un probabile futuro, la creazione e la valutazione di risposte alternative, la scelta e l'attuazione di un decorso specifico e il monitoraggio/rivalutazione in risposta al feedback ambientale. Le capacità che stanno alla base di queste attività possono comprendere: ricerca della conoscenza, astrazione pianificazione, capacità di valutare/prendere decisioni, avvio, automonitoraggio, flessibilità mentale e inibizione delle risposte immediate/riflesse con la finalità di un obiettivo più a lungo termine (Palmer & Heaton, 2000). Nell'ambito delle funzioni esecutive sono generalmente incluse:

- la capacità di iniziare dei comportamenti complessi;
- la pianificazione e l'organizzazione del comportamento nel tempo;
- il monitoraggio del comportamento con integrazione del feedback ambientale;
- la memoria di lavoro;
- la capacità di spostare l'attenzione.

Una grossa parte della ricerca si è focalizzata sulle disfunzioni esecutive nell'ambito della schizofrenia. In primo luogo, molte manifestazioni cliniche tipiche della schizofrenia come la riduzione della spontaneità, la rigidità mentale, l'abulia e la diminuzione del giudizio sociale sono fenomenologicamente simili a soggetti colpiti da lesioni frontali. Un secondo

motivo dell'interesse verso lo studio delle funzioni esecutive ha a che fare con la visione dominante dell'eziologia della schizofrenia, che con la teoria del neurosviluppo sostiene che la schizofrenia sia dovuta ad una precoce anomalia cerebrale nella fase fetale determinata da fattori sia genetici che ambientali e che tale alterazione rimanga silente o stabile finché non si arrivi allo stadio di maturazione cerebrale in questo caso a livello dei lobi frontali.

I test più comunemente usati per lo studio delle funzioni esecutive nella schizofrenia includono il Wisconsin Card Sorting Test (WCST), lo Stroop test, il Controlled Oral Word Association Test e il Trail Making Test. In particolare, il WCST richiede l'appaiamento di una serie di carte colorate, contenenti figure differenti per colore, forma e numero. L'unica informazione che l'esaminatore fornisce di volta in volta al soggetto è se l'appaiamento è giusto o sbagliato; una volta che il soggetto ha completato un certo numero di appaiamenti consecutivi, senza preavviso il criterio di appaiamento viene cambiato ed il soggetto deve pertanto individuare il nuovo criterio impiegato. Il test procede in questa maniera attraverso un certo numero di passaggi dall'una all'altra delle possibili categorie di appaiamento (colore, forma e numero), e valuta quindi le capacità di categorizzazione, di mantenere il *set*, di spostare il *focus* attentivo e di inibire le risposte interferenti. La ricerca ha evidenziato che i soggetti con schizofrenia presentano delle difficoltà nel comprendere i cambiamenti nella modalità di categorizzazione, nel rispondere a un *feedback* e nella capacità di astrazione: essi hanno difficoltà nei concetti astratti e perseverano in risposte sbagliate. Secondo Ghlan, le alterazioni riscontrate al WCST potrebbero però essere ricondotte più a un deficit nel conservare le informazioni per un breve periodo di tempo, prima di utilizzarle per operazioni cognitive più complesse, ovvero potrebbe testimoniare un deficit nella working memory più che nelle altre funzioni esecutive (Ghlan et al, 2000). Vi sono inoltre dati discordanti sulla prestazione al WCST dei familiari di primo grado e dei

gemelli monozigoti non affetti, quindi non è ancora chiaro se si possa ipotizzare che le disfunzioni esecutive rappresentino un marker di vulnerabilità alla malattia, con caratteristiche endofenotipiche, oppure se siano legate alla sindrome schizofrenica stessa. Inoltre, non è ancora del tutto chiaro il ruolo di alcune variabili come la durata di malattia e la presenza di florida sintomatologia attiva (Gold et al, 2002).

### ***Modello della cognizione sociale***

Nell'interpretazione delle alterazioni neurocognitive nella schizofrenia, questo modello postula che i deficit abbiano soprattutto a che fare con la 'cognizione sociale', rappresentata dalla capacità di pensare e quindi agire in maniera adeguata nell'ambito delle interazioni sociali; la cognizione sociale, che è il prodotto dell'"intelligenza sociale", è la "capacità di comprendere, predire e rispondere in maniera appropriata ai pensieri, ai sentimenti ed al verosimile comportamento di sé e degli altri in contesti sociali diversi e spesso non familiari. Tale capacità si sviluppa in tempi molto lunghi (decenni) e si ipotizza che sia relativamente indipendente dal livello intellettuale e dalla capacità di rispondere ai test neuropsicologici in laboratorio: essa è una sorta di 'intelligenza pratica' che può svilupparsi anche in individui che, seppur dotati di capacità intellettive modeste, riescono a conseguire nella vita risultati di rilievo, mentre al contrario, anche persone di capacità intellettive molto elevate possono risultare 'inefficienti' sul piano interpersonale, ossia essere privi di una spiccata intelligenza pratica. Questo modello enfatizza l'importanza dello sviluppo della cognizione umana e delle funzioni meta cognitive per un adattamento coronato da successo, ed inoltre sottolinea il fatto che la cognizione sociale è in intimo rapporto con l'affettività: ecco perché "un insuccesso in laboratorio non equivale ad un insuccesso nella vita", in quanto gli stimoli forniti nei test

neuropsicologici sono affettivamente neutri, mentre la cognizione sociale si sviluppa ed ha luogo in gran misura attraverso interazioni interpersonali.

Di conseguenza, nell'ambito di questo modello, le funzioni neuropsicologiche di base sono viste come condizioni necessarie, ma non sufficienti per lo sviluppo di una cognizione sociale adeguata (Gold et al, 2002).

### **1.5.2 - DISTURBI DELLO SPETTRO BIPOLARE**

Il Disturbo Bipolare presenta, al pari di altre patologie psichiatriche quali Schizofrenia e Depressione Unipolare, sintomi cognitivi la cui gravità viene valutata con specifici test neuropsicologici in grado di indagare determinate funzioni cognitive. Generalmente, l'intensità di questi sintomi è inferiore rispetto alla Schizofrenia; tuttavia, la loro costante presenza, anche in fase di eutimia (Martinez-Aran et al, 2004; Robinson et al, 2006; Kurtz e Gerraty 2009), 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).

In alcuni studi, le alterazioni cognitive nel disturbo bipolare risultano essere meno consistenti e più circoscritte rispetto ai deficit osservati nella schizofrenia (Green, 2006; Zanelli et al, 2010; Jabben et al, 2010), mentre altri riportano risultati più sovrapponibili anche quantitativamente, in quasi tutti i test (Konstantakopoulos G et al, 2011; Sanchez-Morla et al, 2009). In uno studio di Altshuler et al, (2004) vengono presi in considerazione le funzioni neurocognitive in soggetti maschi affetti da disturbo bipolare I o schizofrenia mettendoli in correlazione con i soggetti sani. Usando una batteria di test neuropsicologici, vengono esaminate alcune capacità cognitive come le funzioni esecutive, la memoria verbale, la memoria visiva, l'apprendimento procedurale, l'abilità visuo-spaziale e le funzioni del

linguaggio. I pazienti con schizofrenia messi a confronto con i soggetti sani mostrano significative alterazioni cognitive in tutte le aree considerate mentre i soggetti affetti da disturbo bipolare si presentano con deficit in diverse funzionalità ma in misura minore rispetto ai soggetti schizofrenici. Risultati simili ad uno studio di Seidman et al (2002) condotto su pz schizofrenici e bipolari cronici e soggetti sani, che aveva evidenziato profili simili di alterazioni cognitive nei due gruppi di pazienti, con gravità di deficit minore nel gruppo bipolare. La presenza di deficit cognitivi durante le fasi acute di malattia è un quindi un dato ampiamente riconosciuto in letteratura. In fase maniacale/stato misto prevalgono le alterazioni a carico di funzioni esecutive, memoria episodica e verbale, abilità visuo-spaziali, attenzione e linguaggio (Sweeney, 2000; 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, 2000; Bearden, 2006), alla memoria verbale e fluenza fonemica (Kurtz e Gerraty, 2009).

Come nei deficit visti nella schizofrenia, le alterazioni cognitive nei soggetti affetti da disturbo bipolare sono presenti prima e al momento dell'esordio della malattia e persistono anche tra un episodio e l'altro (Green, 2006; Hellvin et al, 2012). Grande importanza è stata attribuita al riscontro di deficit neurocognitivi anche durante le fasi di remissione clinica. Quattro recenti meta-analisi in materia hanno ottenuto risultati pressochè sovrapponibili, individuando i principali deficit a carico delle funzioni esecutive (working memory, fluenza categoriale, perseverazione) e della memoria e apprendimento verbale (Robinson et al, 2006; Arts et al, 2007; Bora et al, 2009; Kurtz e Gerraty, 2009). Addirittura, vi sono alcuni dati che riportano profili neuro cognitivi condivisi sia qualitativamente che quantitativamente in pressoché tutti i domini, testando pazienti schizofrenici

e bipolari in fase di stabilità psicopatologica (Sanchez-Morla et al, 2009; Kostantakopoulos et al, 2011)

Questi deficit sono presenti anche nei parenti di primo grado del soggetto affetto (Glahn et al, 2010; Bora et al, 2009): per supportare tale ipotesi uno studio (Gourovitch et al, 1999) mette a confronto l'intelligenza, attenzione, abilità visuospatiali, linguaggio, apprendimento e risoluzione dei problemi in un campione formato da 7 coppie di gemelli monozigoti discordanti per il disturbo bipolare e 7 coppie di gemelli monozigoti sani. Nelle misure riguardanti la memoria di lavoro e la memoria episodica, i gemelli non affetti delle coppie discordanti per il disturbo bipolare presentano un performance peggiore rispetto ai gemelli sani. Questo suggerisce che le alterazioni nell'ambito dell'apprendimento verbale e le funzioni di recupero possono essere un indicatore di rischio per il disturbo bipolare.

La dimostrazione della presenza di deficit neurocognitivi persistenti anche in fase di stabilità clinica e il loro riscontro nei familiari di I grado sono stati determinanti nel riconsiderare il loro ruolo nella patogenesi della malattia, ovvero da generici epifenomeni stato-correlati a potenziali endofenotipi ("endophenocognitypes") di malattia, in stretta relazione con l'assetto genetico (BalanzaMartinez, 2008).

Tuttavia il profilo neurocognitivo nei parenti di soggetti affetti da disturbo bipolare non è del tutto chiarito; il ruolo dei deficit cognitivi nella eziopatogenesi e un loro valore come possibili endofenotipi è da approfondire e rappresenta una delle aree di maggiore interesse nella ricerca di ambito psichiatrico.

### *Attenzione*

Le alterazioni dell'attenzione sono state proposte come markers neuropsicologici per il disturbo bipolare (Clark et al 2002; Harmer et al

2002). La specificità di questi dati è però in discussione in quanto deficit dell'attenzione sono stati ritrovati nei pazienti con storia di depressione maggiore ricorrente in remissione (Weiland-Fiedler et al 2004), nei pazienti con schizofrenia (Addington et al, 1997) e nei soggetti con deficit dell'attenzione o disturbi di iperattività (Doyle et al 2005).

Le disfunzioni dell'attenzione sembrano essere presenti precocemente nel corso della patologia (Clark e Goodwin, 2004; Hellvin et al, 2012), diventando più pronunciate con i ripetuti episodi caratteristici della malattia. Gli stessi deficit sono stati identificati nei soggetti bipolari eutimici (Clark et al, 2002, 2005) anche se la gravità delle alterazioni può aumentare durante gli episodi di mania.

L'attenzione esecutiva, compresa tra le diverse funzioni dell'attenzione stessa, è un processo che coinvolge le aree frontali ricche di dopamina (incluso il giro cingolato anteriore); essa è considerata una capacità cognitiva altamente ereditabile (Fan et al, 2001, Swan and Carmelli, 2002). Questo tipo di funzione viene ampiamente studiata dallo Stroop Test o Attention Network Test.

Inoltre, alterazioni nell'attenzione esecutiva sono considerate indipendenti dallo stato del paziente: in fase di eutimia, i soggetti diminuiscono la performance nello Stroop Color test e se sottoposti al Word Test non si osservano correlazioni con la severità o la durata della malattia (Zubieta et al 2001). Infine la diminuita velocità nell'eseguire lo Stroop Test e i deficit nel controllo esecutivo sembrano essere specifici e correlati strettamente con un rischio genetico per il disturbo bipolare (Clark et al, 2005b; Ferrier et al 2004).

In conclusione, presi insieme, i deficit dell'attenzione rappresentano un potenziale endofenotipo per lo studio del disturbo bipolare anche se l'eterogeneità neurobiologica delle funzioni attentive deve essere tenuta

presente per poter interpretare al meglio i risultati ottenuti dalla ricerca genetica e molecolare (Fan et al 2001).

### ***Memoria e apprendimento verbale***

Studi comparativi sulle disfunzioni neuropsicologiche nelle malattie psichiatriche gravi mostrano che le alterazioni cognitive sono simili tra schizofrenia e disturbo bipolare anche se nella schizofrenia si registra una severità maggiore; tuttavia performance particolarmente scarse su test di memoria verbale si osservano anche tra i pazienti affetti da disturbo bipolare (Seidman et al, 2002).

I meccanismi neurobiologici potenzialmente coinvolti nell'apprendimento e nella memoria sembrano includere la trasmissione glutamatergica e la modulazione dell'espressione di geni che codificano per fattori neurotrofici, come ad esempio il brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Egan et al, 2003).

Nei soggetti sani l'apprendimento verbale e la memoria sono risultate essere altamente ereditabili: uno studio su gemelli riguardo le funzioni mnemoniche ci mostra una differenza significativa tra gemelli monozigoti e dizigoti nelle performance riguardo la memoria e l'apprendimento verbale (Swan et al, 1999). I gemelli sani di soggetti affetti presentano performance più scarse rispetto ai controlli sani in compiti riguardo l'apprendimento verbale sia a lungo che a breve termine e la memoria (Gourovitch et al, 1999).

Alcuni studi tuttavia non hanno confermato il dato di un deficit nei parenti sani dei soggetti affetti da disturbo bipolare (Clark et al, 2005b; Ferrier et al, 2004), affermando che la relazione tra rischio genetico nel disturbo bipolare e deficit nella memoria verbale debba essere ancora confermata da ulteriori studi (Clark et al, 2005b; Ferrier et al, 2004).

Pertanto, altri approfondimenti sono necessari per chiarire il ruolo dei deficit nella memoria e nell'apprendimento verbale nell'ambito del rischio genetico del disturbo bipolare (Hasler et al, 2005).

In conclusione, le evidenze di letteratura mostrano che i deficit cognitivi nello spettro bipolare mostrano un profilo simile a quello riscontrato nella schizofrenia, con dati a sostegno di una minore severità delle disfunzioni. Il fatto che il pattern di alterazione neurocognitiva nello spettro delle psicosi affettive sia simile a quello dello spettro schizofrenico è molto importante nella prospettiva eziopatogenetica poiché è in accordo con l'idea di meccanismi comuni alle diverse patologie e con il crescente interesse a chiarire la fisiopatologia in un'ottica di spettro allargato, che vada aldilà dei comuni sistemi nosografici (Barch e Ceaser, 2012).

## 2 - MATERIALI E METODI

### 2.1 – 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.

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;
- 2) Indagare eventuali correlazioni della performance cognitiva con alcune variabili cliniche come la gravità della sintomatologia misurata dalle scale psicometriche, l'età di esordio e la durata di malattia;
- 3) Evidenziare eventuali alterazioni neuropsicologiche anche a carico di familiari di I grado dei pazienti, non affetti da patologia psichiatrica.

## 2.2 – SOGGETTI

I soggetti che partecipano al presente studio rientrano tra i 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.

Il reclutamento è avvenuto presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Azienda ospedaliera di Conegliano (TV) durante il periodo 2010-2012 e presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Padova durante il periodo 2011-2012.

Sono stati selezionati complessivamente 154 soggetti: 99 pazienti appartenenti allo spettro bipolare-schizofrenico, 45 controlli sani, 10 familiari di I grado dei pazienti.

*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:*

- anamnesi positiva per abuso continuativo di sostanze pregresso e/o attuale;
- 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, dovevano avere un'età compresa tra 18 e 55 anni e non rientrare tra i seguenti criteri di esclusione:

- 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.

### **2.3 - 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, tutte eterosomministrate: *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS, Hamilton, 1960), *Hamilton Anxiety Scale* (HAS), The 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).

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

La Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) è un'intervista che contribuisce a definire la diagnosi delle malattie psichiatriche. Sensibile e specifica, 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 fornisce un modo semplice per valutare quantitativamente la gravità delle condizioni del paziente e per 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 ad una settimana prima dell'intervista. La scala è composta da 21 item di cui il 16° "perdita di peso" è suddiviso in due sub-item mutuamente escludentesi che esplorano relativamente la perdita di peso riferita e quella misurata sulla bilancia; anche l'item 18 "variazioni diurne" è suddiviso in due sub-item: uno esplora la presenza di variazioni diurne della sintomatologia e il senso verso il quale vanno queste modificazioni (ad esempio peggioramento mattutino o serale) mentre l'altro

misura la gravità delle eventuali variazioni. Generalmente i primi 17 item sono considerati quelli nucleari della depressione ed è su questi che di solito viene definito il cut-off di gravità.

Cut-off	Gravità della patologia
<b>&gt; 0 = 25</b>	<b>Depressione grave</b>
<b>15-24</b>	<b>Depressione moderata</b>
<b>&lt; 15</b>	<b>Depressione lieve</b>

### ***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.

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

È una scala di 11 item che esplorano i sintomi chiave della mania (umore, attività motoria, disturbi quantitativi e formali del pensiero, la capacità critica, l'aggressività la libido, il sonno e l'atteggiamento generale) ovvero quelli che sono generalmente presenti per tutto il decorso della mania dalle fasi più modeste a quelle più gravi. La valutazione della gravità è fatta sulla base di ciò che il paziente riferisce circa le proprie condizioni nelle ultime 48 ore e dell'osservazione del comportamento fatta dal clinico durante l'intervista. La scala va usata solo come strumento di valutazione quantitativa della mania e non come uno strumento diagnostico. Gli item della scala sono valutati in parte in base ad una scale di 5 punti (da 0 a 4) e in

parte in base ad una scala con punteggio doppio (0-2-4-6-8) perché i sintomi presi in considerazione sono di più difficile valutazione per la scarsa cooperazione dei pazienti in grave stato maniacale.

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

La Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) fornisce una descrizione dello stato psichico della persona mediante l'analisi delle sue funzioni psichiche e del comportamento. E' una scala che richiede per la sua esecuzione di una discreta quantità di tempo, perchè il medico deve integrare i risultati emersi dal colloquio con i comportamenti che egli stesso ha osservato. La BPRS comprende 24 elementi, ciascuno valutato con una scala a 7 livelli di gravità che vanno da "non presente" a "estremamente presente". Prevede, inoltre, un'intervista che facilita la rilevazione dei sintomi e la valutazione della loro gravità.

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

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

## **2.4 - VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA**

Per la valutazione neuropsicologica è stata utilizzata una batteria di test tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (E.N.B., Mondini et al, 2003) con la funzione di indagare diversi aspetti relativi ad attenzione, memoria, capacità prassiche, visuospatiali e funzioni esecutive. Di seguito riportiamo una descrizione dei singoli test e degli ambiti da questi valutati.

***Digit span (Wechsler, 1945, 1987; Mondini et al, 2003)***

Lo scopo principale di questo test (adattato da Wechsler, 1945; Orsini et al., 1987) è quello valutare la potenziale capacità della memoria a breve termine del soggetto attraverso la memorizzazione e ripetizione di una serie più o meno lunga di cifre. Questo test è stato usato nelle batterie Wechsler: the intelligence scales (Wechsler, 1955, 1981) e la Wechsler Memory Scale WMS e WMS-R (Wechsler, 1945, 1987).

Il Digit Span è composto da due differenti test:

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

Il test consiste di coppie di sequenze di numeri; l'esaminatore legge, la sequenza numerica (un numero al secondo); quando la sequenza è ripetuta da soggetto correttamente, l'esaminatore legge la sequenza successiva, che è più lunga di un numero rispetto la precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri. Potrebbe occasionalmente essere somministrata una terza sequenza dopo due fallimenti all'interno della stessa coppia. Questa somministrazione non è applicata di routine, ma solo nel caso in cui il paziente fallisce una delle due sequenze facenti parte della stessa coppia, per distrazione, non cooperazione, mancanza di attenzione; oppure se il paziente ricorda più numeri nella forma reversed rispetto alla forward.

Il numero di cifre che il soggetto riesce a ripetere correttamente corrisponde al suo span di memoria di cifre. L'errore del paziente potrebbe riguardare l'omissione di alcune cifre o il non ricordare il giusto ordine. Pertanto a livello qualitativo è sempre utile riportare i casi in cui il paziente sbaglia perché non ricorda l'ordine esatto. In questo caso potrebbe avere non tanto un deficit nella memoria a breve termine quanto un problema nella codifica e nel recupero delle informazioni.

Il massimo punteggio ottenibile è 8: uno span di 6 o + sono nei limiti normali, uno span di 5 può essere ai margini dei limiti normali, uno span di 4 è considerato borderline, e 3 è deficitario. Lo span di memoria è stato messo in relazione inoltre con i test di intelligenza, con le abilità di lettura e il problem solving.

***Memoria di prosa immediata e differita (Spinnler e Tognoni, The Italian Journal of Neurological Sciences, 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. Nella somministrazione del test l'esaminatore legge un breve racconto al soggetto e gli chiede di ripeterlo, senza fornirgli alcun suggerimento (rievocazione immediata). L'esaminatore trascrive allora per esteso tutto ciò che il soggetto ricorda e, dopo la rievocazione, legge il raccontino per una seconda volta. Successivamente il soggetto viene occupato per 10 minuti con attività interferente non verbale, e in seguito ha luogo la seconda ripetizione (rievocazione differita). La rievocazione immediata e la rievocazione differita vengono valutate separatamente con una precisa modalità di attribuzione del punteggio in base agli eventi riferiti dal soggetto, il punteggio massimo ottenibile è pari a 28. Il cut-off, per una scolarità di almeno 8 anni, nella fascia di età tra i venti e i trenta anni, è rispettivamente di 10 e 15 per la prova immediata e differita.

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

Lo scopo del test è quello di valutare la *memoria di lavoro*. Vengono presentate al paziente tre lettere e si chiede al paziente di tenerle a mente e ripeterle dopo aver contato per 10 o 30 secondi in due prove distinte, procedendo sommando due o tre cifre a partire da un valore numerico presentato. Il punteggio massimo è pari a nove per ciascuna delle due prove e i cut off per almeno 8 anni di scolarità, nella fascia di età tra i venti e trenta anni, sono pari a 6 e 5, rispettivamente nella prima e nella seconda prova. La prestazione al compito secondario (ossia all'operazione di calcolo) è inversamente proporzionale alle risorse attentive al compito primario (ovvero al tenere a mente le tre lettere da ricordare) e anche in questo test, quindi, l'attenzione gioca un ruolo importante in quanto agisce sullo stadio dell'*apprendimento* del passaggio dell'informazione in entrata alla memoria di lavoro.

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

Lo scopo del test A è di valutare le 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 25 cerchi numerati in modo crescente, il più rapidamente possibile, con un tratto di penna. Il test è preceduto da una prova preliminare costituita da 8 cerchi numerati. L'esaminatore deve subito attirare l'attenzione del paziente su ogni errore, che deve essere corretto dal paziente prima di procedere con il test. Non è possibile definire la velocità che può raggiungere un individuo nell'esecuzione della prova, la quale però va interrotta se ci sono state più di due interruzioni nel cronometrando, se il paziente ha commesso più di due

errori, o se sono trascorsi dall'inizio più di 4 minuti. Il cut off per soggetti tra i 20 e i 30 anni che abbiano più di 8 anni di scolarità è di 53 secondi.

La stessa procedura va applicata alla parte B, nella quale il paziente deve unire nella giusta sequenza alternativamente dei numeri, da 1 a 13 e delle lettere da A a N. Anche per questo test non è possibile definire la velocità che può essere raggiunta, la prova va tuttavia interrotta se ci sono state più di tre interruzioni nel cronometrando della prova, se il paziente ha commesso più di 3 errori, o se sono trascorsi più di 7 minuti dall'inizio della prova. Il cut off per questo test, corretto per il range di età tra i 20 e i 30 anni e almeno 8 anni di scolarità, è di 117 secondi. Il test B valuta la *velocità psicomotoria*, la *capacità di ricerca visuo-spaziale*, di *memoria di lavoro*, e soprattutto di *attenzione selettiva, divisa e alternata*. Il paziente, infatti, deve mantenere e aggiornare costantemente l'attenzione su due serie che si alternano: la serie numerica e la serie alfabetica.

### ***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 e di valutazione rispetto alle conoscenze generali del mondo. Nella somministrazione, l'esaminatore farà sapere al paziente che ciò che si chiede non è la risposta esatta ma una risposta che potrebbe avvicinarsi alla verità. La tabella riporta i valori entro i quali può ritenersi accettabile la stima fornita dal paziente per ciascuno dei quesiti del test 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:

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*	

\*è accettato qualsiasi numero piccolo purché accompagnato da un'adeguata argomentazione

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

### ***Test delle figure aggrovigliate***

Lo scopo di questo test (adattato da Rey, 1966) è quello di verificare le abilità di segmentazione delle figure e di controllo e inibizione sulle risposte già fornite. Si vuole valutare la capacità del paziente nell'esecuzione delle discriminazioni figura-sfondo e nel riconoscimento dei contorni delle figure. Principalmente è una prova di riconoscimento visivo, ma fornisce anche alcune informazioni sulla capacità del soggetto di monitorare la propria prestazione senza lasciarsi catturare da quelle figure che emergono con maggiore facilità dallo sfondo. Fornisce informazioni sull'esplorazione spaziale e sulle difficoltà di denominazione.

L'esaminatore mostra il riquadro con un adattamento delle figure aggrovigliate di Rey (1966) al paziente, spiegandogli che dovrà riuscire a distinguere i vari elementi rappresentati (numeri, lettere, animali). Il cronometro parte alla fine delle istruzioni e viene lasciato un tempo di 4 minuti per eseguire il compito. Il punteggio corrisponde al numero di figure riconosciute correttamente.

### ***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. Se il paziente dice un nome proprio di persona o un nome di città, lo si corregge ricordandogli le istruzioni, senza tuttavia fermare il cronometro. Se invece ripete una parola già detta, l'esaminatore segnerà l'errore con una "R" a fianco dell'item. Il punteggio che si attribuisce a questa prova equivale alla media del numero di parole prodotte per ogni lettera, escluse le ripetizioni. 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.

### ***Winsconsin Card Sorting Test***

Il *WCST*, uno dei più usati per valutare le capacità esecutive, è stato originariamente sviluppato per valutare le abilità di ragionamento astratto e di cambiare strategie cognitive al mutare delle circostanze ambientali. Come tale, il *WCST* richiede la capacità di sviluppare e mantenere un'appropriata strategia di problem-solving al cambiare delle condizioni di stimolo in

prospettiva di uno scopo. Al contrario di altri criteri di ragionamento astratto, il *WCST* non fornisce soltanto i punteggi oggettivi relativi al successo globale ma anche le fonti specifiche di difficoltà nel compito. Pur essendo stato sviluppato per la valutazione del ragionamento astratto, il *WCST* può efficacemente essere impiegato come strumento neuropsicologico. In questo caso, comunque, l'interpretazione clinica del risultato al *WCST* dovrebbe essere condotta nel contesto di una valutazione neuropsicologica completa, che integri i dati neuropsicologici con quelli medici, psicosociali e con informazioni storiche. Aspetto caratteristico del *WCST* è anche la presentazione di regole definite per il calcolo dei punteggi e di regole chiare per l'applicazione, che spieghino le possibili ambiguità e le fonti di difficoltà nell'assegnazione del punteggio. Il profilo del test, inoltre, è stato rivisto per facilitare la registrazione delle risposte ed il calcolo dei punteggi. Dal punto di vista normativo, sono forniti dati normativi per la popolazione italiana fra i 6 e i 70 anni d'età, oltre a quelli relativi agli aggiornamenti sulla validità e l'attendibilità.

Il *WCST* consiste di 4 carte-stimolo e 128 carte-risposta. Al soggetto è richiesto di abbinare le carte-risposta a quelle stimolo, secondo certi criteri che tengono conto di determinati parametri. Le 4 carte-stimolo, che mostrano un triangolo rosso, due stelle verdi, tre croci gialle e quattro cerchi blu, riflettono soltanto 3 parametri di stimolo: colore, forma e numero. Ogni mazzo di carte-risposta contiene 64 carte che presentano figure di varie forme (croci, cerchi, triangoli o stelle), colori (rosso, blu, giallo o verde) e numeri di figure (uno, due, tre o quattro). Ogni carta-risposta può essere abbinata ad una carta-stimolo soltanto per un parametro oppure per una combinazione dei tre parametri di stimolo. Generalmente la somministrazione segue un ordine preciso: le quattro carte-stimolo sono poste davanti al soggetto da sinistra a destra (1 triangolo rosso, 2 stelle verdi, 3 croci gialle e 4 cerchi blu); l'esaminato dovrà trovare il

criterio di abbinamento delle carte-risposta con ciascuna delle carte-stimolo, criterio che cambia durante la prova, a partire dalle valutazioni date dall'esaminatore per ciascun abbinamento. Ogni risposta data può essere considerata come dipendente da 3 diversi parametri: corretta-non corretta, ambigua-non ambigua, perseverativa-non perseverativa (quest'ultimo parametro è valutato in base ad una specifica serie di indici).

## **2.5 – ANALISI STATISTICA**

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la normalità della distribuzione delle variabili prese in esame. 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.

L'Analisi fattoriale è stata usata per identificare i fattori in cui si sarebbero raggruppate le prove della batteria neuropsicologica. Il profilo di ciascun fattore è stato poi analizzato usando l'Analisi della Varianza per Misure Ripetute ove si è analizzato l'effetto di primo ordine (gruppo) e quello di secondo ordine (interazione fra gruppo e andamento del profilo). La correlazione fra due variabili è stata valutata usando l'r di Pearson o il Rho di Spearman a seconda rispettivamente che le variabili fossero ambedue normali o se almeno una di esse fosse ordinale.

Il livello di significatività prefissato è stato  $p < 0.05$ .

## 3 – RISULTATI

### 3.1 – Popolazione

Sono stati considerati 154 soggetti, di cui 69 femmine e 85 maschi, appartenenti a 4 gruppi:

1. S=Schizofrenici: costituito da 46 pazienti (F=16; M=30);
2. B=Bipolari: costituito da 53 pazienti (F=27; M=26);
3. C=Controlli: costituito da 45 pazienti (F=21; M=24);
4. F=Familiari: costituito da 10 pazienti (F=5; M=5);

La distribuzione del sesso non era significativamente diversa fra i gruppi ( $p=0.42$ ).

L'età media di tutta la popolazione era di  $39.6 \pm 9.9$  anni. Si è evidenziata una differenza significativa nell'età media dei diversi gruppi (Anova,  $p=0.002$ ), avendo il gruppo B un'età media significativamente superiore ( $43.3 \pm 10.6$  anni) sia rispetto al gruppo S ( $37.9 \pm 7.7$  anni) che al gruppo C ( $36.4 \pm 9.4$  anni).

Nell'intera popolazione, l'età media delle femmine ( $41.9 \pm 9.4$  anni) era significativamente ( $p<0.01$ ) superiore all'età media dei maschi ( $37.7 \pm 9.9$  anni).

La scolarità è risultata essere significativamente diversa nei gruppi (Kruskal-Wallis test,  $p<0.0001$ ), essendo in media  $16.7 \pm 0.5$  nel gruppo C,  $12.3 \pm 0.5$  nel gruppo S,  $13.1 \pm 0.5$  nel gruppo B e  $13.0 \pm 1.1$  nel gruppo F. In pratica tutti i gruppi patologici ed il gruppo dei familiari avevano una scolarità significativamente inferiore al gruppo dei controlli.

	<b>GRUPPO CONTROLLI</b>	<b>GRUPPO FAMILIARI</b>	<b>GRUPPO BIPOLARI</b>	<b>GRUPPO SCHIZOFRENICI</b>	<i>p</i> Value
<i>Numerosità</i>	45	10	53	46	/
<b>Sesso</b>	24 M/21 F	5 M/5 F	26 M/27 F	30M/ 16 F	0.42
<b>Età</b>	36,4 ± 9,4	41,5± 9,8	43,3 ± 10,6	37,9 ± 7,7	0.002*
<b>Età esordio</b>	/	/	27 ± 3.29	24.04 ± 5.54	0.128
<b>Durata Malattia</b>	/	/	25.9 ± 9.91	19.43 ± 11.01	0.121
<b>Scolarità (anni)</b>	16,7 ± 1.98	13,0 ± 1.1	13.1 ± 0,5	12,3 ± 0,5	0.0001*

### 3.2 – Scale psicometriche

Nei due gruppi patologici è stata eseguita anche una valutazione con scale psicometriche utilizzando *Hamilton Depression Rating Scale* HAM-D per lo stato depressivo, *Hamilton Anxiety Scale* HAS per l'ansia, *The Positive and Negative Symptom Scale* PANSS per i sintomi positivi e negativi della schizofrenia, la *Young Mania Rating Scale* YMRS per la sintomatologia maniacale (per il gruppo di pazienti dello spettro bipolare), la *Brief Psychiatric Rating Scale* BPRS per la valutazione della sintomatologia psichiatrica generale (utilizzata anche per definire la stabilità clinica dei pazienti) e la *Global Assessment of Functioning* VGF, che misura il funzionamento globale del paziente.

BPRS è a distribuzione normale (test di Kolmogorov Smirnov) e quindi si può usare il T di Student: esiste una differenza significativa ( $p=0.002$ ) nella media presentata nel gruppo S ( $48.3\pm 13.2$ ) rispetto al gruppo B ( $39.3\pm 10.1$ ).

La PANNS non si discosta da una distribuzione normale in nessuno dei suoi subitems. Tutti e tre mostrano differenze significative nelle loro medie fra i gruppi, come mostrato dalla seguente tabella:

	Media - S	Media - B	p	N Validi - S	N Validi - B	Dev.Std. - S	Dev.Std. - B
<b>PANNS POS</b>	17,87097	6,33333	0,000022	31	12	6,35999	8,77324
<b>PANNS NEG</b>	23,00000	8,50000	0,000009	31	12	7,05691	11,30165
<b>PANNS GEN</b>	39,22581	16,08333	0,000145	31	12	13,08360	22,74147

Sia HAS che HAM-D che VGF hanno mostrato distribuzioni di tipo normale. I valori medi di HAS sono praticamente identici nei due gruppi, mentre VGF ha mostrato valori medi significativamente diversi nei due gruppi, come mostrato dalla seguente tabella. Anche HAM-D non ha mostrato una differenza in media statisticamente significativa.

	Media - S	Media - B	p	N Validi - S	N Validi - B	Dev.Std. - S	Dev.Std. - B
<b>HAM-D</b>	7,95455	9,21429	0,326678	22	28	3,15440	5,25891
<b>HAS</b>	9,37143	9,18182	0,876692	35	33	4,72842	5,30598
<b>VGF</b>	47,51515	58,15385	0,006817	33	39	19,29722	12,87498

### ***3.3 – Batteria neuropsicologica***

Le variabili considerate si discostavano poco dalla distribuzione normale e quindi l'analisi è stata condotta sia utilizzando il T di Student che il test di Mann Whitney.

	Media		T	M-W	N Validi		Dev.Std	
	S	B	p	p	S	B	S	B
<b>DIGIT SPAN FW</b>	5,2000	5,4906	0,120665	0,136716	45	53	0,81464	0,99272
<b>DIGIT SPAN BW</b>	3,5556	3,9245	0,113690	0,144439	45	53	1,13929	1,14100
<b>MEM. PROSA IMM.</b>	8,3333	9,2830	0,236475	0,190499	45	53	3,94853	3,91927
<b>MEM. PROSA DIFF.</b>	11,0444	12,6038	0,140098	0,144439	45	53	5,18282	5,16028
<b>M. INTERF. 10 s.</b>	6,5556	7,3462	0,072047	0,104576	45	52	2,39844	1,87747
<b>M. INTERF. 30 s.</b>	<b>4,9556</b>	<b>6,4510</b>	<b>0,004745</b>	<b>0,010860</b>	<b>45</b>	<b>51</b>	<b>2,89165</b>	<b>2,15698</b>
<b>TMT A</b>	53,4091	49,7925	0,518069	0,742757	44	53	28,74209	26,11318
<b>TMT B</b>	137,6190	120,7925	0,242265	0,494698	42	53	75,32109	63,98538
<b>FLUENZA VERBALE</b>	<b>9,6667</b>	<b>11,3396</b>	<b>0,019468</b>	<b>0,036971</b>	<b>45</b>	<b>53</b>	<b>3,35749</b>	<b>3,56772</b>
<b>STIME COGNITIVE</b>	4,4000	4,6981	0,061431	0,210606	45	53	0,96295	0,57462
<b>FIG. AGGROV.</b>	20,2889	23,5094	0,051840	0,102747	45	53	8,47087	7,71268
<b>WCST TOT. PROVE</b>	92,2000	96,6000	0,631294	0,722774	40	45	44,17750	40,04055
<b>RISPOSTE CORRETTE</b>	58,8750	61,3333	0,670315	0,796118	40	45	28,60625	24,43916
<b>ERRORI</b>	33,2250	35,1556	0,739947	0,709683	40	45	27,19680	26,20544

I risultati sono assolutamente sovrapponibili e le sole due variabili risultate significativamente associate al gruppo sono state il test di Memoria con Interferenza a 30 sec.” e la Fluenza verbale.

E' da notare che tutte le variabili (tranne TMT A e B) presentano valori superiori nel gruppo B. Per TMT A e B accadeva il contrario: questo è comprensibile visto la relazione inversa di TMT.

In sostanza il gruppo B presentava “in toto” una minor compromissione in tutti gli items, anche se la significatività veniva raggiunta solo in due di essi.

Il gruppo dei familiari non si discosta dai valori riscontrati nei controlli tranne nei test di Figure aggrovigliate e WCST, dove c'è una tendenza ad avvicinarsi ai 2 gruppi patologici. Tali risultati però non raggiungono significato statistico data l'esiguità del campione di familiari.

I punteggi relativi alle prove specifiche del Winsconsin Card Sorting Test sono state analizzate usando i punteggi T.

T errori, T risposte perseverative, T errori perseverativi e T errori non perseverativi mostrano tutti differenze significative. T errori non mostra nessuna differenza fra  $S \rightarrow B$  e  $C \rightarrow F$ , mentre sia S che B mostrano differenze significative sia verso C che F. T risposte perseverative non mostra nessuna differenza fra  $S \rightarrow B$  e  $C \rightarrow F$ , mentre S mostra differenza significativa verso C e B mostra differenze significative sia verso C che F. T errori perseverativi non mostra nessuna differenza fra  $S \rightarrow B$  e  $C \rightarrow F$ , mentre sia S che B mostrano differenze significative sia verso C che F. Infine, T errori perseverativi non mostra nessuna differenza fra  $S \rightarrow B$  e  $C \rightarrow F$ , mentre S mostra differenza significativa verso C e B mostra differenze significative sia verso C che F.

I punteggi medi, numerosità e D.S. sono riportati nelle tabelle sottostanti.

	<b>T errori - Medie</b>	<b>T errori - N</b>	<b>T errori - Dev.Std.</b>	<b>T risposte perseverative - Medie</b>	<b>T risposte perseverative - N</b>	<b>T risposte perseverative - Dev.Std.</b>
<b>S</b>	42,62500	40	13,87617	42,57500	40	13,34721
<b>B</b>	41,57778	45	13,38841	40,22222	45	11,66753
<b>C</b>	51,33333	45	7,04531	52,35556	45	7,55933
<b>F</b>	53,70000	10	11,61465	50,20000	10	5,71159
<b>Tutti</b>	45,87857	140	12,58094	45,50714	140	11,89795

	<b>T errori perseverativi - Medie</b>	<b>T errori perseverativi - N</b>	<b>T errori perseverativi - Dev.Std.</b>	<b>T errori non perseverativi - Medie</b>	<b>T errori non perseverativi -N</b>	<b>T errori non perseverativi - Dev.Std.</b>
<b>S</b>	43,35000	40	13,82964	41,92500	40	14,07195
<b>B</b>	41,26667	45	12,41773	43,57778	45	13,35952
<b>C</b>	53,31111	45	7,29203	51,33333	45	9,05036
<b>F</b>	54,90000	10	6,38488	53,20000	10	11,66000
<b>Tutti</b>	46,70714	140	12,39836	46,28571	140	12,89654

Per la sottoscala “livello concettuale” ci sono differenze statisticamente significative per S e B verso C (test di Kruskal-Wallis):

Tabella a 2-Vie delle Statistiche Descrittive N minimo per tutte le variabi140			
	<b>RISPOSTE LIVELLO CONCETTUALE - Medie</b>	<b>RISPOSTE LIVELLO CONCETTUALE - N</b>	<b>RISPOSTE LIVELLO CONCETTUALE - Dev.Std.</b>
<b>S</b>	40,45000	40	26,70249
<b>B</b>	44,06667	45	25,25992
<b>C</b>	59,00000	45	16,45241
<b>F</b>	47,20000	10	24,00833
<b>Tutti</b>	48,05714	140	24,20053

“Tot categorie” mostra differenza significativa solo per S e B verso C.

Tabella a 2-Vie delle Statistiche Descrittive N minimo per tutte le variabi140			
	<b>TOT. CATEGORIE - Medie</b>	<b>TOT. CATEGORIE - N</b>	<b>TOT. CATEGORIE - Dev.Std.</b>
<b>S</b>	4,050000	40	2,374544
<b>B</b>	4,111111	45	2,166084
<b>C</b>	5,844444	45	0,737180
<b>F</b>	5,600000	10	0,966092
<b>Tutti</b>	4,757143	140	2,003132

“Fallimenti serie” e “imparando ad imparare” non evidenziano alcuna significatività:

Tabella a 2-Vie delle Statistiche Descrittive N minimo per tutte le variabi140						
	<b>FALLIMENTI SERIE - Medie</b>	<b>FALLIMENTI SERIE - N</b>	<b>FALLIMENTI SERIE - Dev.Std.</b>	<b>IMPARANDO AD IMPARARE - Medie</b>	<b>IMPARANDO AD IMPARARE - N</b>	<b>IMPARANDO AD IMPARARE - Dev.Std.</b>
<b>S</b>	1,000000	40	1,260850	-4,95000	40	11,15612
<b>B</b>	0,911111	45	1,062207	-6,15556	45	17,44987
<b>C</b>	0,577778	45	1,076376	-0,31111	45	6,75823
<b>F</b>	0,700000	10	1,251666	-2,80000	10	7,06792
<b>Tutti</b>	0,814286	140	1,141662	-3,69286	140	12,45706

Per quanto riguarda le variabili demografiche-cliniche, abbiamo visto che i due gruppi patologici differivano solo per quanto riguarda l'età e il sesso.

I punteggi sono risultati significativamente correlati alla scolarità. Né la durata di malattia, né il sesso, né l'età, né l'età all'esordio hanno mostrato significative correlazioni con i punteggi, come mostrato dalla seguente tabella:

	<b>N - Validi</b>	<b>R di - Spearman</b>	<b>p-value</b>
<b>SCOLARITA'aa &amp; DIGIT SPAN FORWARD</b>	152	0,500965	0,00000 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; DIGIT SPAN BACKWARD</b>	152	0,464870	0,00000 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; MEMORIA PROSA IMMEDIATA</b>	152	0,428588	0,00000 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; MEMORIA PROSA DIFFERITA</b>	152	0,432049	0,00000 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; M. INTERFERENZA 10 sec.</b>	151	0,320209	0,00006 1
<b>SCOLARITA'aa &amp; M. INTERFERENZA 30 sec.</b>	150	0,321929	0,00005 9
<b>SCOLARITA'aa &amp; TMT A</b>	151	-0,332854	0,00003 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; TMT B</b>	149	-0,286510	0,00039 6
<b>SCOLARITA'aa &amp; FLUENZA VERBALE</b>	152	0,436971	0,00000 0
<b>SCOLARITA'aa &amp; STIME COGNITIVE</b>	152	0,374110	0,00000 2
<b>SCOLARITA'aa &amp; FIGURE AGGROVIGLIATE</b>	152	0,344749	0,00001 4
<b>SCOLARITA'aa &amp; WCST TOTALE PROVE</b>	140	-0,234038	0,00538 4
<b>SCOLARITA'aa &amp; RISPOSTE CORRETTE</b>	140	0,014249	0,86730 1
<b>SCOLARITA'aa &amp; ERRORI</b>	140	-0,237495	0,00472 2
<b>ETA' &amp; DIGIT SPAN FORWARD</b>	152	-0,189332	0,01948 4
<b>ETA' &amp; DIGIT SPAN BACKWARD</b>	152	-0,115832	0,15529 7
<b>ETA' &amp; MEMORIA PROSA IMMEDIATA</b>	152	-0,163533	0,04410 4

<b>ETA' &amp; MEMORIA PROSA DIFFERITA</b>	152	-0,178241	0,02802 2
<b>ETA' &amp; M. INTERFERENZA 10 sec.</b>	151	-0,136181	0,09545 5
<b>ETA' &amp; M. INTERFERENZA 30 sec.</b>	150	-0,150994	0,06512 4
<b>ETA' &amp; TMT A</b>	151	0,118038	0,14888 6
<b>ETA' &amp; TMT B</b>	149	0,154415	0,06006 8
<b>ETA' &amp; FLUENZA VERBALE</b>	152	-0,171717	0,03440 2
<b>ETA' &amp; STIME COGNITIVE</b>	152	-0,021183	0,79560 5
<b>ETA' &amp; FIGURE AGGROVIGLIATE</b>	152	-0,060818	0,45668 8
<b>ETA' &amp; WCST TOTALE PROVE</b>	140	0,144381	0,08876 4
<b>ETA' &amp; RISPOSTE CORRETTE</b>	140	0,110427	0,19399 3
<b>ETA' &amp; ERRORI</b>	140	0,111561	0,18942 6
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; DIGIT SPAN FORWARD</b>	98	0,050450	0,62177 9
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; DIGIT SPAN BACKWARD</b>	98	0,181251	0,07408 3
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; MEMORIA PROSA IMMEDIATA</b>	98	-0,128994	0,20555 4
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; MEMORIA PROSA DIFFERITA</b>	98	-0,095747	0,34832 3
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; M. INTERFERENZA 10 sec.</b>	97	-0,206302	0,04262 6
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; M. INTERFERENZA 30 sec.</b>	96	-0,099666	0,33397 6
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; TMT A</b>	97	-0,071870	0,48419 7
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; TMT B</b>	95	-0,018539	0,85846 9
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; FLUENZA VERBALE</b>	98	0,038953	0,70334 0
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; STIME COGNITIVE</b>	98	-0,037045	0,71724 3
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; FIGURE AGGROVIGLIATE</b>	98	-0,127142	0,21219 0
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; WCST TOTALE PROVE</b>	85	0,038388	0,72723 4
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; RISPOSTE CORRETTE</b>	85	0,021460	0,84543 9
<b>DURATA DI MALATTIA &amp; ERRORI</b>	85	0,039898	0,71695 1

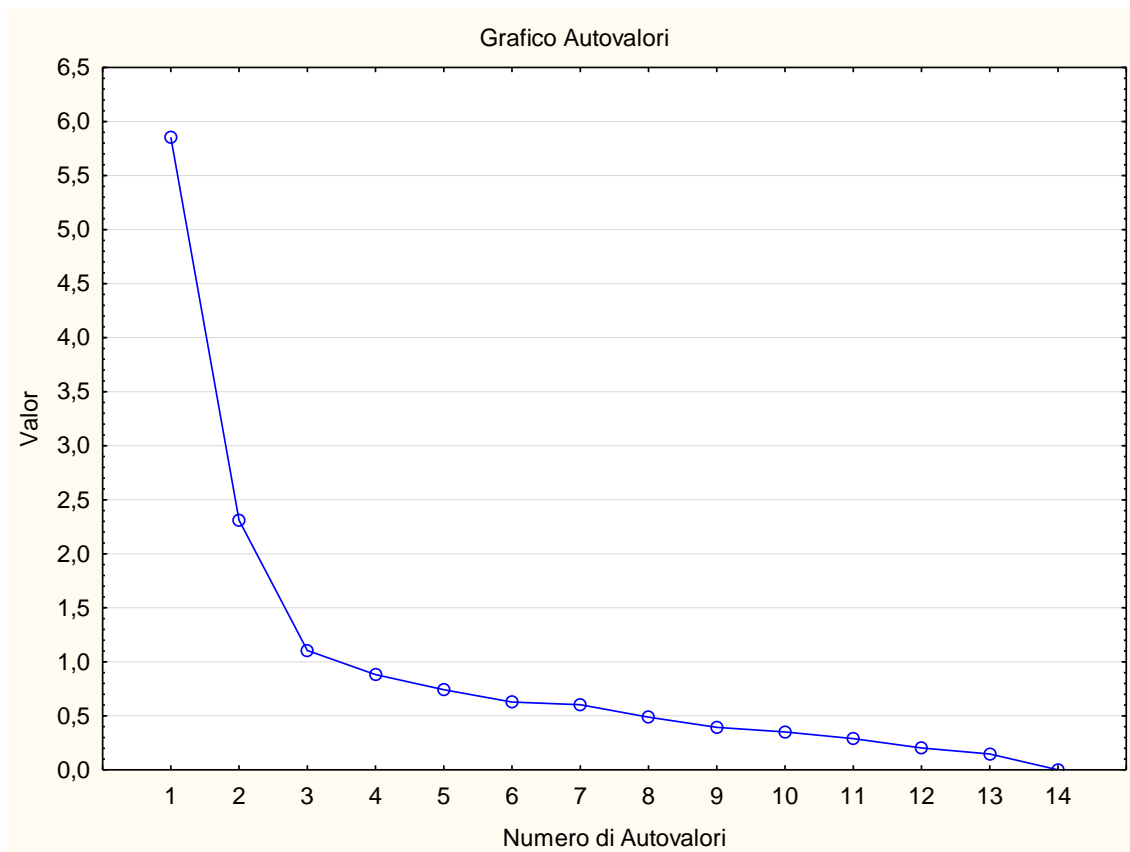
<b>ETA' ESORDIO &amp; DIGIT SPAN FORWARD</b>	98	-0,127408	0,21123 0
<b>ETA' ESORDIO &amp; DIGIT SPAN BACKWARD</b>	98	-0,142199	0,16249 0
<b>ETA' ESORDIO &amp; MEMORIA PROSA IMMEDIATA</b>	98	0,058616	0,56643 0
<b>ETA' ESORDIO &amp; MEMORIA PROSA DIFFERITA</b>	98	-0,039245	0,70122 1
<b>ETA' ESORDIO &amp; M. INTERFERENZA 10 sec.</b>	97	0,157093	0,12436 9
<b>ETA' ESORDIO &amp; M. INTERFERENZA 30 sec.</b>	96	0,086703	0,40092 8
<b>ETA' ESORDIO &amp; TMT A</b>	97	0,122645	0,23139 4
<b>ETA' ESORDIO &amp; TMT B</b>	95	0,007690	0,94104 4
<b>ETA' ESORDIO &amp; FLUENZA VERBALE</b>	98	-0,049708	0,62691 4
<b>ETA' ESORDIO &amp; STIME COGNITIVE</b>	98	0,150515	0,13904 7
<b>ETA' ESORDIO &amp; FIGURE AGGROVIGLIATE</b>	98	0,083935	0,41124 3
<b>ETA' ESORDIO &amp; WCST TOTALE PROVE</b>	85	-0,075804	0,49049 5
<b>ETA' ESORDIO &amp; RISPOSTE CORRETTE</b>	85	0,044825	0,68375 2
<b>ETA' ESORDIO &amp; ERRORI</b>	85	-0,102401	0,35104 6

Non essendosi trovata alcuna correlazione fra età e punteggi ed essendo l'età l'unica variabile che aveva dimostrato una differenza significativa fra i due gruppi, non è stata eseguita alcuna valutazione di covarianza.

La correlazione dei tests neurocognitivi con le scale psicometriche mostra solo sporadiche correlazioni di scarso significato, di cui la migliore sembra essere tra PANSS-sottoscala Negativa e il test Stime cognitive.

Abbiamo quindi proceduto all'**Analisi Fattoriale**.

Il grafico degli autovalori mostra che il numero critico di fattori è pari a 3.



L'analisi prenderà quindi in considerazione tre fattori.

La seguente tabella mostra la proporzione di saturazione di ciascun test della batteria lungo i tre assi. In rosso le saturazioni oltre il 70%:

Pesi Fattoriali (Varimax normalizz.) Estrazione: Componenti principal (Pesi marcati sono >,700000)

	Fattore - 1	Fattore - 2	Fattore - 3
<b>DIGIT SPAN FORWARD</b>	0,798689	-0,125685	0,314771
<b>DIGIT SPAN BACKWARD</b>	0,701356	-0,071592	0,376015
<b>MEMORIA PROSA IMMEDIATA</b>	0,673239	-0,033823	0,446088
<b>MEMORIA PROSA DIFFERITA</b>	0,695586	0,020342	0,452344
<b>M. INTERFERENZA 10 sec.</b>	0,230957	0,061930	0,729655
<b>M. INTERFERENZA 30 sec.</b>	0,350548	-0,026999	0,809755
<b>TMT A</b>	-0,531289	-0,120242	-0,505714
<b>TMT B</b>	-0,793639	0,076949	0,089470
<b>FLUENZA VERBALE</b>	0,721066	-0,043969	0,215635
<b>STIME COGNITIVE</b>	0,056788	0,099525	0,774639
<b>FIGURE AGGROVIGLIATE</b>	0,361713	-0,073367	0,502222
<b>WCST TOTALE PROVE</b>	-0,088879	0,992501	0,049081
<b>RISPOSTE CORRETTE</b>	0,163471	0,730388	0,339014
<b>ERRORI</b>	-0,270256	0,779084	-0,228556
<b>Var. Sp.</b>	3,916911	2,190140	3,164298
<b>Prp.Tot.</b>	0,279779	0,156439	0,226021

Tale modello spiega il 66% della varianza; al primo fattore (28% di varianza spiegata) sono associati, in ordine decrescente:

<b>DIGIT SPAN FORWARD (DSF)</b>	<b>0,798689</b>
<b>FLUENZA VERBALE (FB)</b>	<b>0,721066</b>
<b>DIGIT SPAN BACKWARD (DSB)</b>	<b>0,701356</b>
<b>MEMORIA PROSA DIFFERITA (MPD)</b>	0,695586
<b>MEMORIA PROSA IMMEDIATA (MPI)</b>	0,673239
<b>TMT B</b>	<b>-0,79364</b>

Al secondo fattore (15,6% di varianza spiegata):

	<b>Fattore - 2</b>
<b>WCST TOTALE PROVE</b>	<b>0,992501</b>
<b>ERRORI</b>	<b>0,779084</b>
<b>RISPOSTE CORRETTE</b>	<b>0,730388</b>

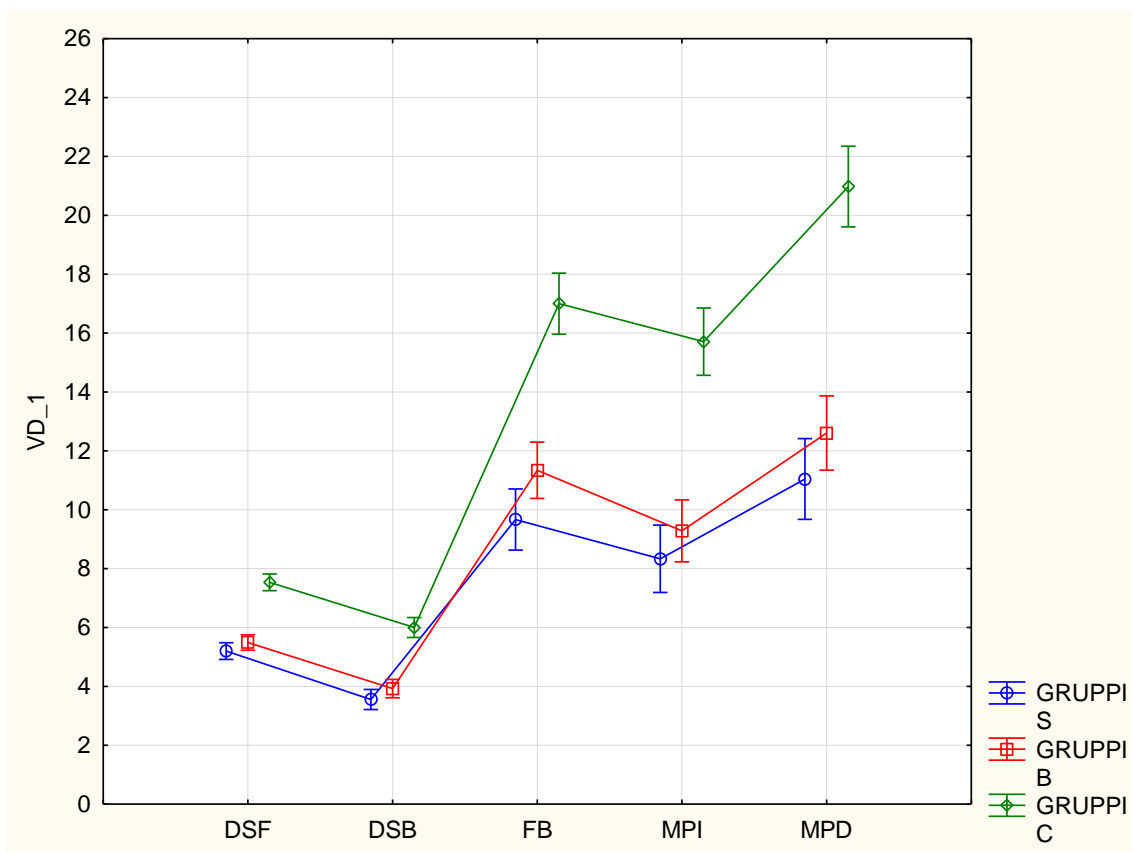
Al terzo fattore (22,6% di varianza spiegata):

	<b>Fattore - 3</b>
<b>M. INTERFERENZA 30 sec. (MI30)</b>	<b>0,809755</b>
<b>STIME COGNITIVE (SC)</b>	<b>0,774639</b>
<b>M. INTERFERENZA 10 sec. (MI10)</b>	<b>0,729655</b>
<b>FIGURE AGGROVIGLIATE (FA)</b>	0,502222

Vediamo ora i profili dei tre fattori nel gruppo S e nel gruppo B, mentre il gruppo C viene inserito nel grafico come riferimento.

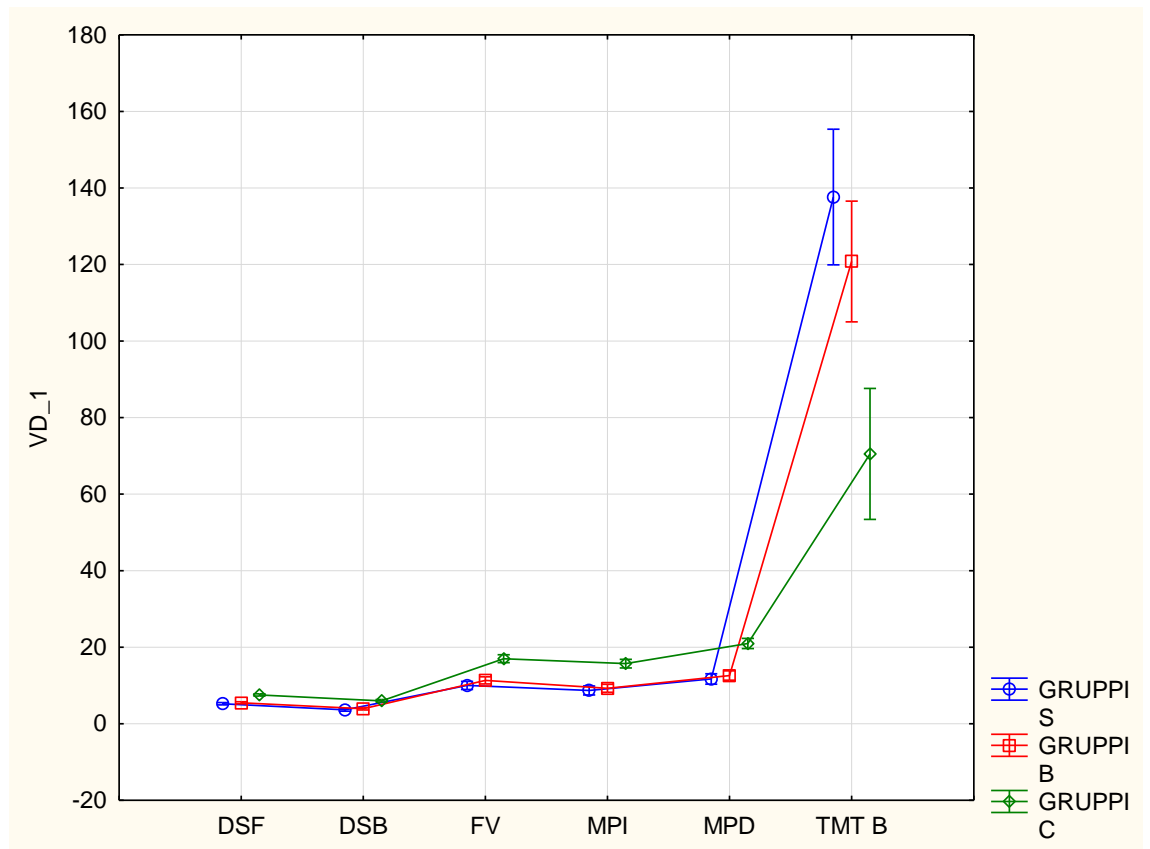
## Fattore 1

In questo primo grafico, si esclude il valore del TMT B che avendo una scala inversa (più alto il valore, più marcato il deficit) annullerebbe l'eventuale relazione del fattore con il gruppo:



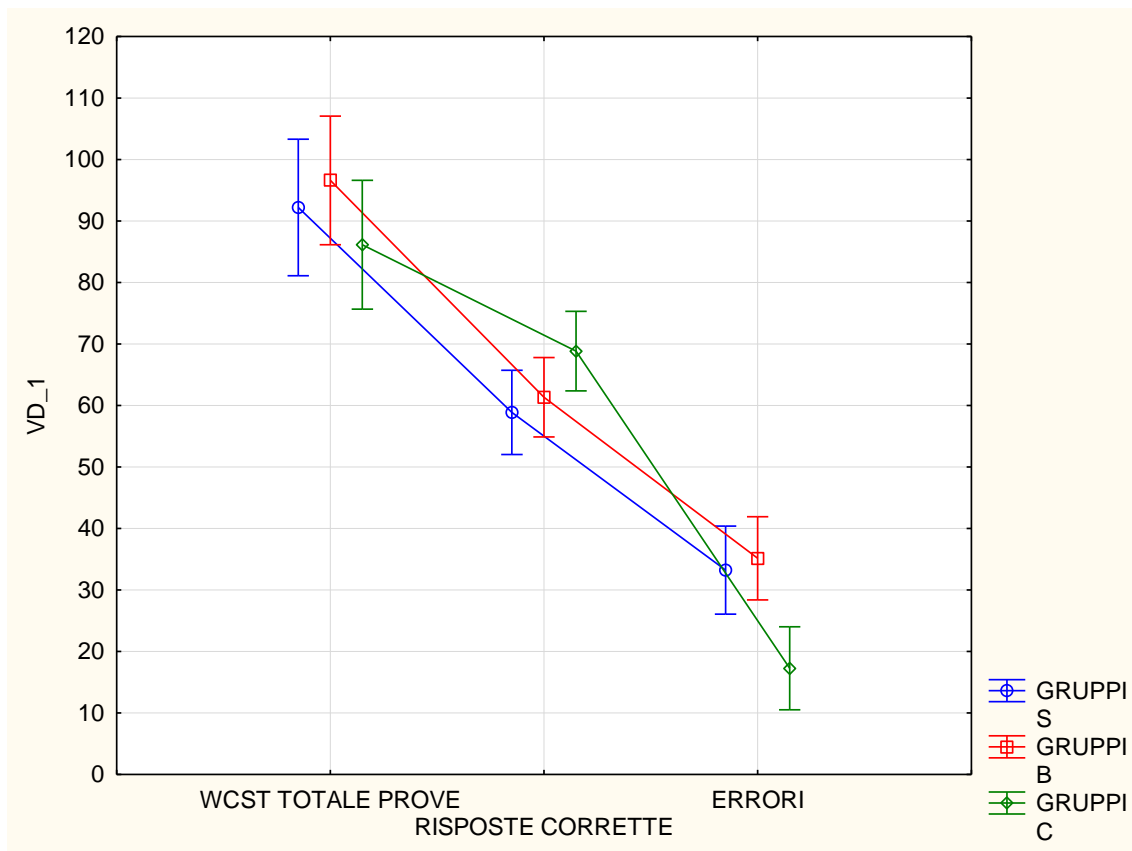
Come si può notare, tutti i valori medi del gruppo S sono inferiori a quelli del gruppo B (che si distanziano moltissimo dal gruppo C). L'effetto del gruppo (S→B) è significativo ( $p=0.03$ ), mentre non lo è il profilo. In sostanza il profilo è identico, ma è significativamente spostato "in toto" verso valori più alti.

Inserendo anche la presenza di TMT-B, il grafico diventa il seguente:



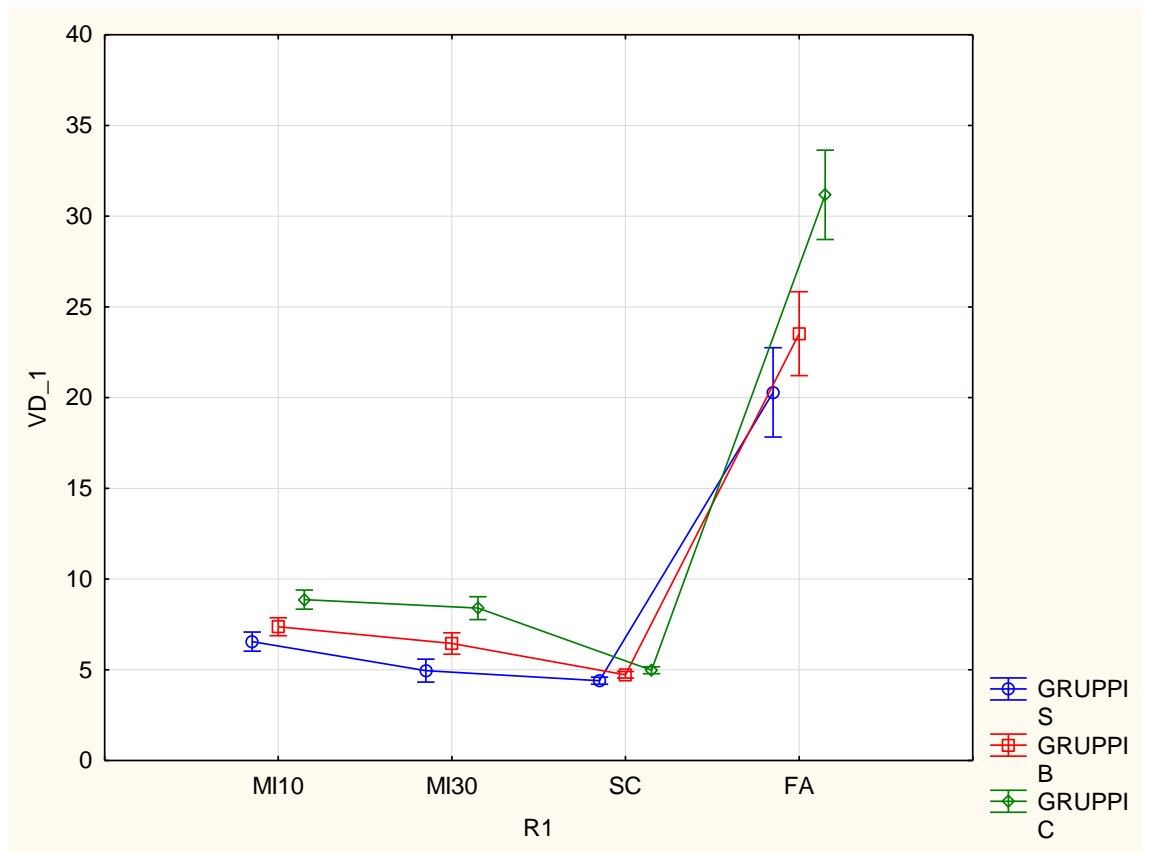
Ancora una volta, il valore del TMT-B dei pazienti bipolari si colloca tra il gruppo S e il gruppo C, ad indicare una performance intermedia.

## Fattore 2

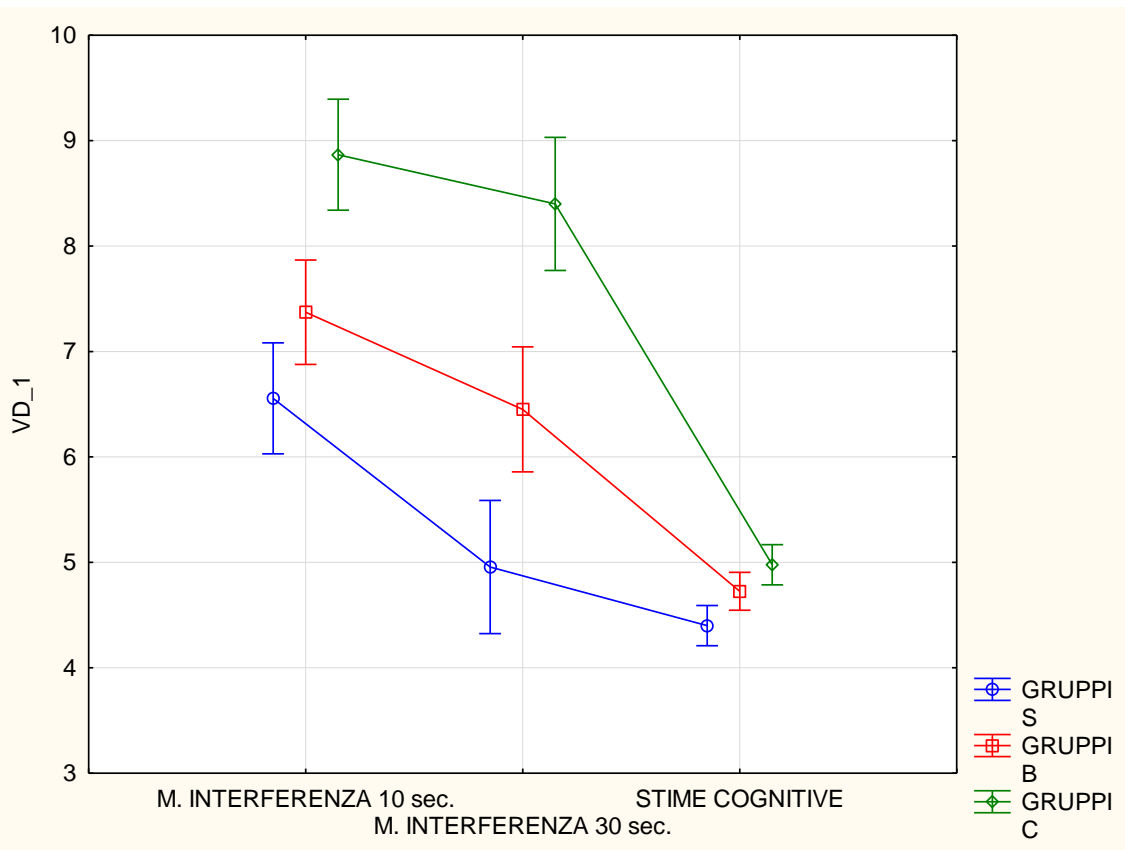


Il gruppo B presenta in media un maggior numero di prove totale WCST, di risposte corrette e di errori: il confronto con il gruppo di controllo mostra che va leggermente meglio del gruppo S nelle risposte corrette e leggermente peggio nelle altre 2 prove. L'effetto legato al gruppo non è significativo.

### Fattore 3



Vista la scala molto diversa di FA (figure aggrovigliate) costruiamo il profilo senza di essa:



Si vede bene che il profilo del gruppo B è a metà strada fra il gruppo S e il gruppo C: l'effetto del gruppo ( $S \rightarrow B$ ) è significativo ( $p=0.007$ ) come anche quello del profilo ( $p=0.22$ ). Questo in sostanza significa che tutti i valori sono significativamente più elevati "in toto" in B e che il profilo è diverso nei due gruppi: questo è dovuto ai valori nettamente più bassi di "interferenza 30 sec" nel gruppo S.

## **4 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

### ***4.1 – Popolazione***

I quattro gruppi considerati hanno presentato differenze significative per quanto riguarda l'età e la scolarità. In particolare, il fatto che il gruppo con diagnosi di spettro bipolare (B) sia risultato significativamente più vecchio rispetto al gruppo di spettro schizofrenico (S) riflette le caratteristiche epidemiologiche della patologia, che nel caso dei disturbi bipolari tende ad insorgere un po' più tardivamente rispetto alla schizofrenia. Essendo i punteggi dei tests neuropsicologici già corretti per età e scolarità, il confronto è stato comunque possibile.

### ***4.2 – Scale psicometriche***

I due gruppi patologici (S e B) sono risultati avere sintomi di ansia e depressione sovrapponibili e su livelli di gravità lieve: ciò è comprensibile dal momento che i pazienti si trovavano in fase di stabilità psicopatologica. Il livello di funzionamento globale (VGF) è invece risultato significativamente più compromesso nei pazienti schizofrenici, anche questo in accordo con i dati epidemiologici, che mostrano, a parità di durata di malattia, la schizofrenia sia caratterizzata da un outcome peggiore.

### ***4.3 – Batteria neuropsicologica***

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 tests neurocognitivi mostrano una differenza significativa solo nel test di Memoria con interferenza a 30'' e nella Fluenza verbale, mentre i restanti tests hanno risultati sovrapponibili: le aree di maggiore discrepanza tra bipolarità e schizofrenia sarebbero quindi la working memory (indagata dal test di memoria con interferenza) e il recupero lessicale, memoria verbale e funzioni esecutive (indagate dal test di fluenza fonemica), 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 B, di disfunzione cognitiva depone a favore di un modello di continuum tra spettro affettivo-bipolare e spettro schizofrenico (Barch e Ceaser, 2012).

#### ***4.4 – Correlazioni***

Le prestazioni ai tests neuropsicologici nel nostro studio non correlano con 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") (BalanzaMartinez, 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. Per quanto di dubbia significatività, la correlazione riscontrata tra la sintomatologia negativa alla PANSS e il test di Stime cognitive è comprensibile se pensiamo al devastante impatto dei sintomi negativi, ancor più di deliri e allucinazioni, nelle attività della vita quotidiana e interpersonale-sociale.

#### ***4.5 – 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 tre fattori mostrano come il gruppo B si collochi sempre nei valori intermedi tra S e C (che si discosta nettamente dai gruppi patologici).

Il Digit Span (quindi memoria di lavoro) e la Fluenza verbale (memoria di accesso al lessico e rievocazione, funzioni esecutive), nel fattore 1, sono tra i test che maggiormente discriminano tra i gruppi, mentre nessuna capacità di discriminare è emersa per il WCST (capacità esecutive).

In conclusione, pazienti con disturbi dello spettro affettivo-bipolare e dello spettro schizofrenico mostrano entrambi deficit neuropsicologici rispetto a controlli sani, ma il profilo e il grado di tali disfunzioni sono state ancora poco confrontati tra le due aree patologiche, soprattutto in fase di stabilità clinica.

Il nostro studio, da cui emerge che pazienti con disturbi ascrivibili allo spettro bipolare e schizofrenico condividono lo stesso pattern di compromissione cognitiva rispetto ai controlli e ai familiari di I grado, con una lieve differenza quantitativa, non contrasta con il modello di un continuum psicotico in cui diversi fenotipi condividono una base genetica comune. Ulteriori indagini saranno necessarie per validare le alterazioni cognitive come possibili endofenotipi, 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.

## 5 - BIBLIOGRAFIA

1. *Addington J, Addington D, Gasparre L: “ Distractibility and symptoms in schizophrenia” J Psychiatry Neurosci. 1997 May; 22(3): 180–184*
2. *Akiskal, H. S. (1983). "Diagnosis and classification of affective disorders: new insights from clinical and laboratory approaches." Psychiatr Dev 1(2): 123-60.*
3. *Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 156, 1358–1366.*
4. *Altshuler, L. L., Ventura et al (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. Biological Psychiatry, 56, 560–569.*
5. *Andreasen NC et al “Statistical epistasis and progressive brain change in schizophrenia: an approach for examining the relationships between multiple genes” Mol psych 2012 17, 1093-1102.*
6. *Andreasen NC “The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment” Dialogues clin neurosci 2010, 12: 409-415.*
7. *Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiplecomponent model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), Models of*

*working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control (pp. 28–61). New York: Cambridge University Press.*

8. *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.*
9. *Barch, D. M. (2006). "What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory?" Neuroscience 139(1): 73-84*
10. *Barch DM, Ceaser A "Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms" Trends in cognitive sciences 2012 16 (1).*
11. *Bearden CE, Freimer NB. 2006 "Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime?" Trends Genet. Jun;22(6):306-13.*
12. *Berrettini, W. (2003). "Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia." Am J Med Genet C Semin Med Genet 123C(1): 59-64.*
13. *Bora E, Yucel M, Pantelis C "Cognitive Impairment in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-V Criteria and Beyond" Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 36–42, 2010.*

14. *Cardno, A. G., F. V. Rijsdijk, et al. (2002). "A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms." Am J Psychiatry 159(4): 539-45.*
15. *Cassano GB "Psicopatologia e clinica psichiatrica" ed. UTET, 2006*
16. *Cassano GB, Frank e, Miniati M et al., "Conceptual underpinning and empirical support for the mood spectrum" 2002, Psych Clin Am 25(4):699-712*
17. *Cirillo, M. A. and L. J. Seidman (2003). "Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms." Neuropsychol Rev 13(2): 43-77.*
18. *Clark, L., S. D. Iversen, et al. (2002). "Sustained attention deficit in bipolar disorder." Br J Psychiatry 180: 313-9.*
19. *Clementi M., Tenconi R., "Genetica Medica", Cleup Editrice – Padova*
20. *Craddock, N., M. C. O'Donovan, et al. (2006). "Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology." Schizophr Bull 32(1): 9-16.*
21. *Crow, T. J. (1990). "The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture." Br J Psychiatry 156: 788-97.*

22. *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.*
23. *Dominguez MG, Viechtbauer W, Simons CJP, Krabbendam L, van Os J “Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of the evidence” Psychol bull 2009 135 (1) 157-171.*
24. *Doyle E, Wilens TE, Kwon A, Seidman LJ, Faraone SV, Fried R, Swezey A, Snyder L, Biederman J. “Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder” Biol Psychiatry. 2005 Oct 1;58(7):540-8.*
25. *Egan, M. F., T. E. Goldberg, et al. (2001). "Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A 98(12): 6917-22.*
26. *Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2001). Short-term memory for serial order in schizophrenia: A detailed examination of error types. Neuropsychology, 15, 128–135.*
27. *Ehmann, T. S., I. Khanbhai, et al. (2004). "Neuropsychological correlates of the PANSS Cognitive Factor." Psychopathology 37(5): 253-8.*

28. *Ferrier, I. N., R. Chowdhury, et al. (2004). "Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report." Bipolar Disord 6(4): 319-22.*
29. *Fioravanti, M., O. Carlone, et al. (2005). "A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia." Neuropsychol Rev 15(2): 73-95.*
30. *Freedman, R., L. E. Adler, et al. (1999). "Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia." Biol Psychiatry 45(5): 551-8.*
31. *Gershon, E. S., J. A. Badner, et al. (1998). "Closing in on genes for manic-depressive illness and schizophrenia." Neuropsychopharmacology 18(4): 233-42.*
32. *Glahn, D. C., S. Therman, et al. (2003). "Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia." Biol Psychiatry 53(7): 624-6.*
33. *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.*
34. *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)*

35. Gold, J. M. (2004). "Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia." *Schizophr Res* 72(1): 21-8.
36. Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 487–494.
37. Gold, J. M., Wilk, C. M., McMahon, R. P., Buchanan, R. W., & Luck, S. J. (2003). Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 61–71.
38. Goldberg, T. E., David, A., & Gold, J. M. (2003). Neurocognitive deficits in schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 168–186). Oxford: Blackwell Publishers.
39. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E (2008) "Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration?" *Eur Neuropsychopharmacol*. Nov;18(11):787-93.
40. Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." *Am J Psychiatry* 160(4): 636-45.
41. Gourovitch, M. L., E. F. Torrey, et al. (1999). "Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 45(5): 639-46.

42. Green, M. F. (2006). "Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder." *J Clin Psychiatry* 67(10): e12.
43. Gur, R. E., M. E. Calkins, et al. (2007). "The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes." *Schizophr Bull* 33(1): 49-68.
44. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):93-105. Epub 2006 Jan 9. Review.
45. Heinrichs, R. W. and K. K. Zakzanis (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology* 12(3): 426-45.
46. Hellvin T et al "Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder" *Bipolar disorders* 2012 14 227-238.
47. Kelsoe, J. R. (2003). "Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum." *J Affect Disord* 73(1-2): 183-97.
48. Kendler, K. S. and K. L. Davis (1981). "The genetics and biochemistry of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses." *Schizophr Bull* 7(4): 689-709.
49. Kendler, K. S., L. M. Karkowski, et al. (1998). "The structure of psychosis: latent class analysis of probands from the Roscommon Family Study." *Arch Gen Psychiatry* 55(6): 492-9.

50. Keri, S. and Z. Janka (2004). "Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand* 110(2): 83-91.
51. Kerns JG, Nuechterlein KH, Braver TS, Barch DM" *Executive functioning component mechanism and schizophrenia" Biol Psych* 2008 64 26-33
52. Keshavan M et al "Schizophrenia, just the facts: what we know in 2008 Part 1: overview, Part 2: epidemiology and etiology, Part 3: neurobiology" *Schizophrenia res* 106 (2008)
53. Marneros A, Akiskal HS "The overlap of affective and schizophrenic spectra" Ed. Cambridge University Press 2007.
54. Kieseppa et al, 2004 Kieseppa, T., T. Partonen, et al. (2004). "High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins." *Am J Psychiatry* 161(10): 1814-21.
55. Ivleva EI, Morris DW, Osuji J, Moates AF, Carmody TJ, Thaker GK, Cullum M, Tamminga CA "Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis" *Psychiatry Res.* 2012 Mar 30;196(1):38-44.
56. Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 599–611.

57. *Lenox RH, Gould TD, Manji HK "Endophenotypes in bipolar disorder" Neuropsychiatric genetics 114 391-406 (2002).*
58. *Leonhard K. "The classification of endogenous psychoses", 5<sup>th</sup> ed. New York: Irvington, 1979*
59. *"Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-DSM IV-Text Revision", Edizioni Masson*
60. *Marneros, A. (2003). "The schizoaffective phenomenon: the state of the art." Acta Psychiatr Scand Suppl(418): 29-33.*
61. *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.*
62. *Mc Guffin P, Southwick L (2003) "Fifty years of the double helix and its impact on psychiatry" Aust N Z J Psychiatry. Dec;37(6):657-61*
63. *Pancheri P, Cassano GB, Pavan L "Trattato italiano di psichiatria" ed. Masson, 2002*
64. *Pope, H. G., Jr. and D. Yurgelun-Todd (1990). "Schizophrenic individuals with bipolar first-degree relatives: analysis of two pedigrees." J Clin Psychiatry 51(3): 97-101*

65. Prathikanti, S. and D. R. Weinberger (2005). "Psychiatric genetics--the new era: genetic research and some clinical implications." *Br Med Bull* 73-74: 107-22.
66. Quraishi, S. and S. Frangou (2002). "Neuropsychology of bipolar disorder: a review." *J Affect Disord* 72(3): 209-26.
67. Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland DJ "The cognitive science of memory function and dysfunction in schizophrenia" *Biol Psych* 2008; 64: 18-25
68. 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).
69. Reichenberg A, Harvey PD "Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings" *Psychol bull* 2007 133 (5) 833-58.
70. 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.
71. Schaer, M. and S. Eliez (2007). "From genes to brain: understanding brain development in neurogenetic disorders using neuroimaging techniques." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 16(3): 557-79.

72. Scherer, H., Stip, E., et al(2003). *Mild procedural learning disturbances in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 15, 58–63.*
73. 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.*
74. Shields, J. and Gottesman, II (1972). "Cross-national diagnosis of schizophrenia in twins. The heritability and specificity of schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry 27(6): 725-30.*
75. Siever, L. J. and K. L. Davis (2004). "The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum." *Am J Psychiatry 161(3): 398-413.*
76. 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*
77. Smoller, J. W. and C. T. Finn (2003). "Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder." *Am J Med Genet C Semin Med Genet 123C(1): 48-58.*
78. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. "Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery" *Biol Psychiatry. 2000 Oct 1;48(7):674-84.*

79. Valles, V., J. Van Os, et al. (2000). "Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness." *Schizophr Res* 42(2): 83-90.
80. Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C. Q., Lee, T. M., & Posner, M. I. (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78, 235–241.
81. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A "Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression" *J Affect Disord.* Oct 15 2004;82(2):253-8.
82. Wheeler, M. A., D. T. Stuss, et al. (1995). "Frontal lobe damage produces episodic memory impairment." *J Int Neuropsychol Soc* 1(6): 525-36.
83. Zubieta, J. K., P. Huguelet, et al. (2001). "Cognitive function in euthymic bipolar I disorder." *Psychiatry Res* 102(1): 9-20.

*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.***

***Ringrazio inoltre la mia famiglia, mio marito e soprattutto i miei figli  
Giovanni e Diletta (grazie a voi ogni fatica è relativa)***