

Deficit cognitivo e psicosi prodromica

Gianluca Serafini,

Francesca Santi

Dipartimento di Neuroscienze,
Università Di Genova, IRCCS San Martino
e.mail: gianluca.serafini@unige.it



SABATO 11 NOVEMBRE 2017

Graphic e stampa: gm@tormenta.it



IL CERVELLO
CHE CAMBIA 7

QUEST'ANNO HO LETTO
UN ARTICOLO CHE MI HA
APERTO GLI OCCHI SU...

GENOVA

AULA MAGNA DELLA CLINICA NEUROLOGICA

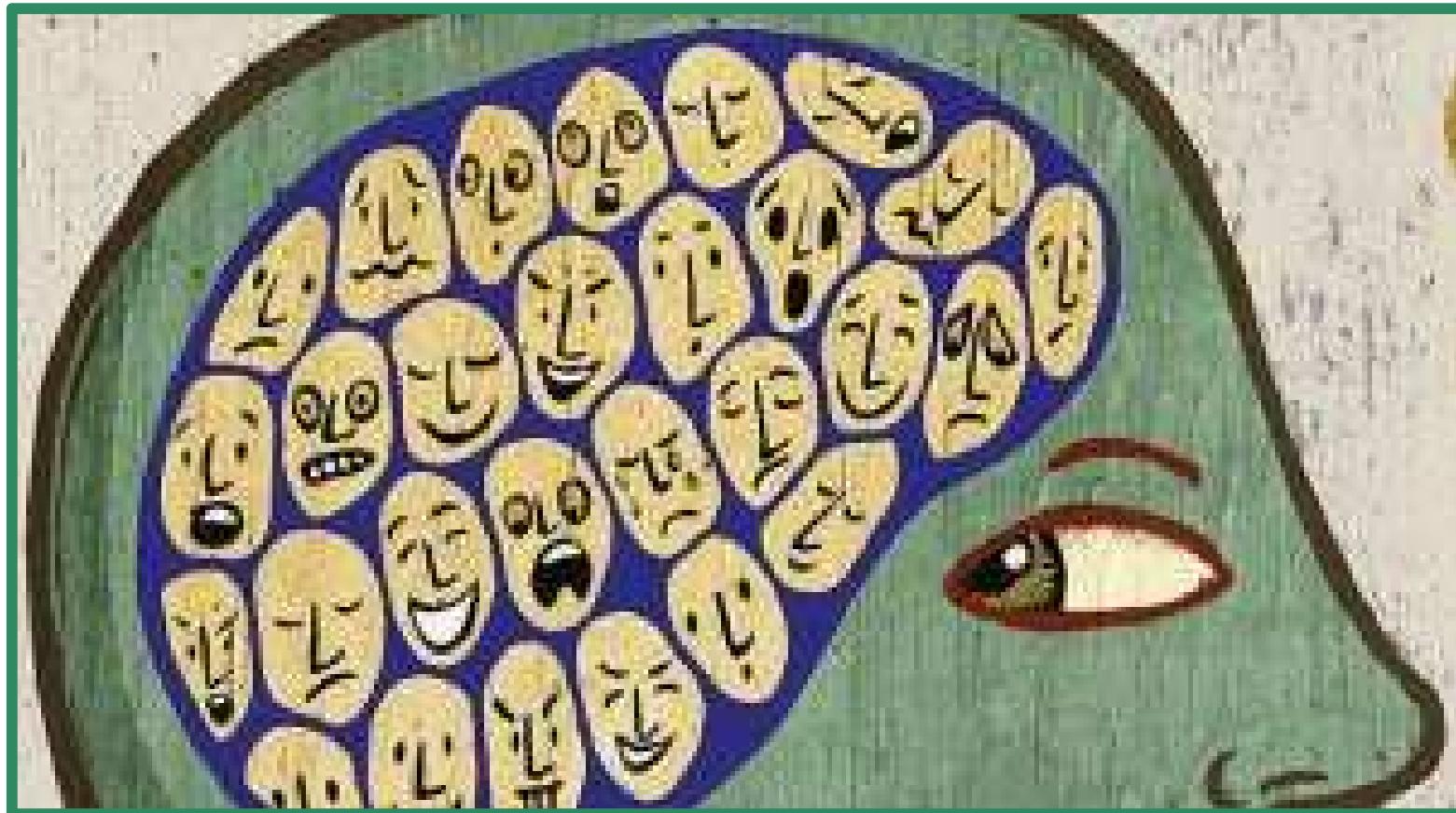
LARGO PAOLO DANESE, 3

C/O IRCCS AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SAN
MARTINO IST ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL
CANCRO

patroni in attesa di conferma:



La schizofrenia nel panorama delle psicosi



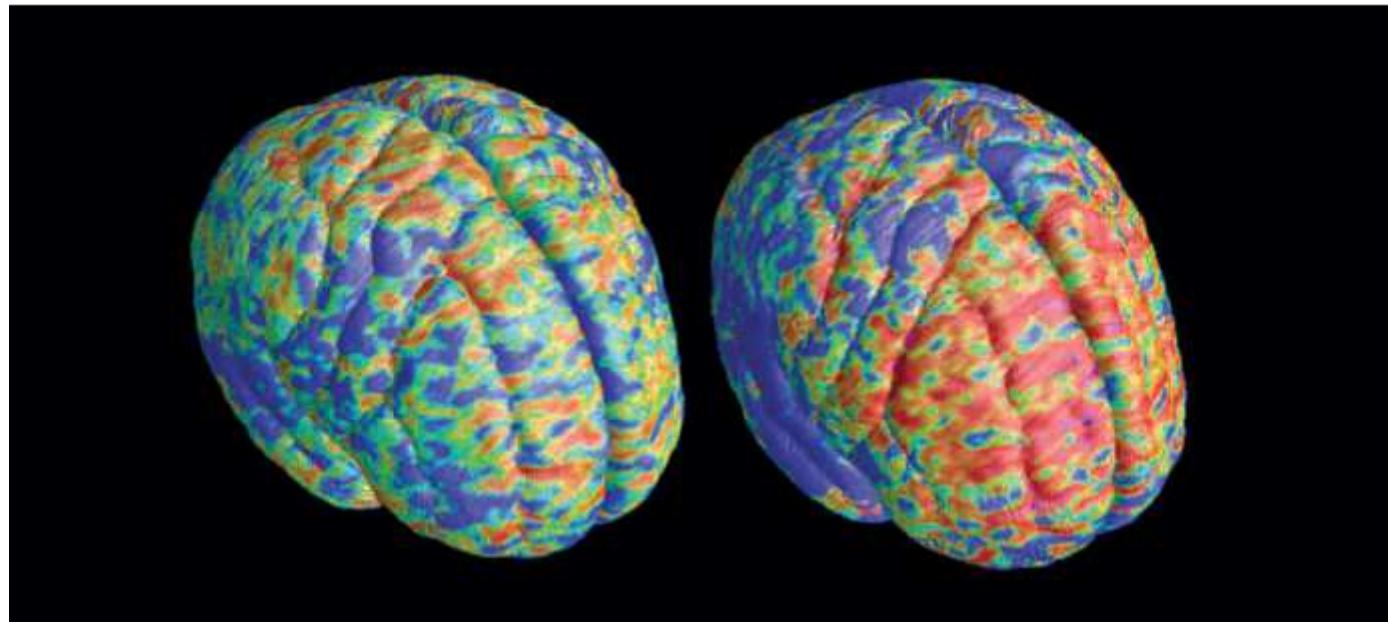
Schizofrenia: insieme di disturbi a carattere neuroevolutivo con manifestazioni cliniche eterogenee

Incidenza: circa 21 milioni di persone in tutto il mondo (WHO, 2017)

Conseguenze: L'aspettativa di vita è significativamente (20%) inferiore rispetto alla popolazione generale (Hennekens et al., 2005)

Before the break

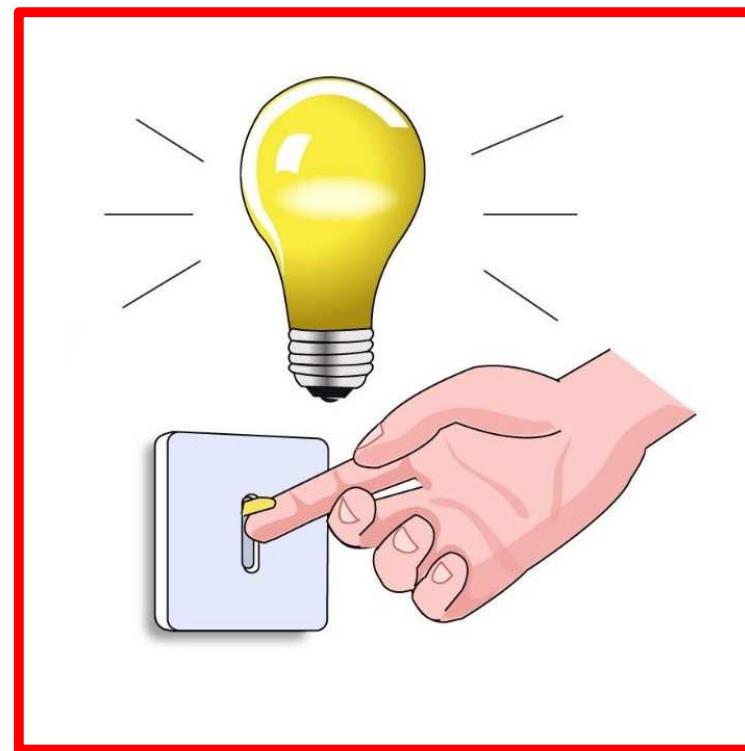
Paying attention to risk factors and warning signs could avert some cases of schizophrenia – or at least better prepare people for what's to come.



The brain of someone developing schizophrenia (right) typically shrinks more rapidly than normal (red colours indicate the highest rates of contraction)

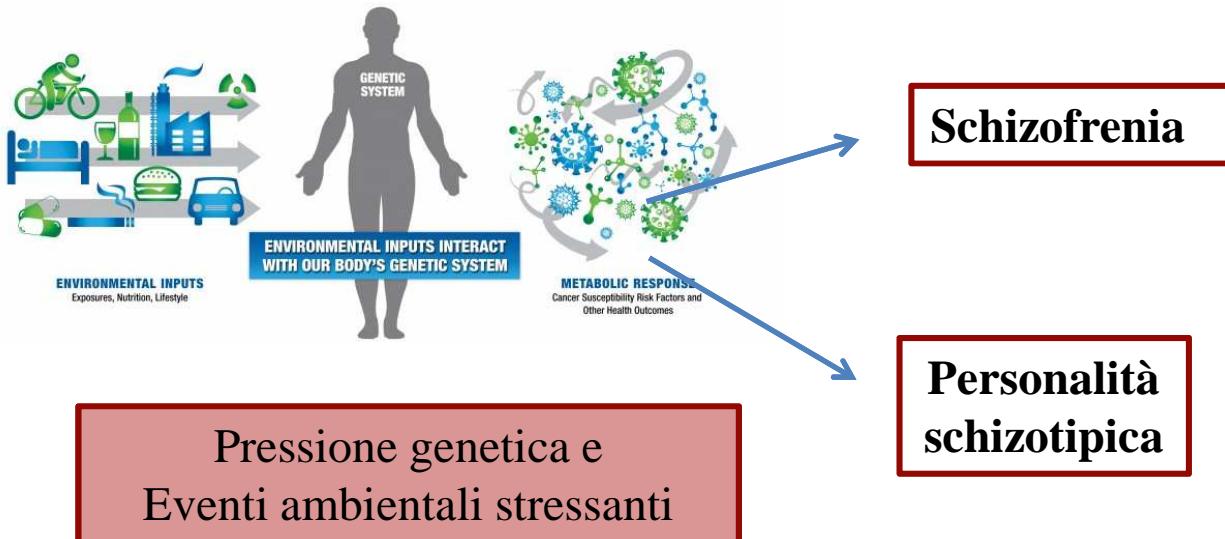
Solis, Nature 2014;508(7494):S12-13

Come esordisce la schizofrenia?



Schizofrenia e processualità evolutiva

La Schizotassia



SCHIZOTAXIA, SCHIZOTYPY, SCHIZOPHRENIA¹

PAUL E. MEEHL

University of Minnesota

1Deficit neuronale integrativo (caratteristica fenotipica della vulnerabilità genetica alla schizofrenia). Interagendo con fattori ambientali, la schizotassia determina la configurazione psicologica della schizotipia, costituita da quattro tratti: anedonia, slittamento cognitivo, ambivalenza e avversività interpersonale (paura sociale)

La personalità prepsicotica

- La personalità prepsicotica dello schizofrenico si designa con l'aggettivo **schizoide**. Secondo Kretschmer la **personalità schizoide** sarebbe articolata:
 1. **Nella abnorme** cosiddetta **proporzione psicoestesica**, rappresentata da due tendenze antinomiche che agiscono in modo inconciliabile: l'iperestesia e l'anestesia affettiva; **lo schizoide è una persona ipersensibile e fredda simultaneamente e questa anomala affettività si ripercuote su tutte le altre attività psichiche**, sul comportamento e su i suoi rapporti con l'ambiente che si improntano alla stravaganza e alla imprevedibilità.
 2. **Nella tendenza al pensiero astratto e freddo.**
 3. **Nella scarsa propensione per la vita di relazione dovuta alla mancanza di linearità del rapporto con l'ambiente.**



Ernst Kretschmer, 1921

Sintonia e schizoidia

Eugen Bleuler



Eugen Bleuler, 1857-1939

➤ Secondo Bleuler nello schizoide viene meno **il giusto equilibrio tra i due tratti fondamentali dell'esistenza** :

1. la *sintonia*, la possibilità di vibrare all'unisono con l'ambiente
2. la *schizoidia*, tratto tendente a frapporre distanze con l'ambiente per favorire l'affermazione personale

- La **schizoidia** porta al distacco dalla realtà e al ripiegamento su se stessi e rende l'individuo incapace di inserirsi sintonicamente nel succedersi delle situazioni
- Nella personalità schizoide le modalità di rapporto con l'altro sono improntate all'insegna della distanziazione. L'altro, esperito come invadente e intrusivo, viene mantenuto a distanza con l'adozione di tipici rapporti formali della quotidianità.
- La personalità schizoide risulta vulnerabile alle situazioni dell'incontro interumano che lo richiamano a un rapporto di reciprocità, intimità, di vicinanza all'altro e che vengono avvertite come angoscianti e minaccianti.

Lo schizoide secondo Ronald Laing

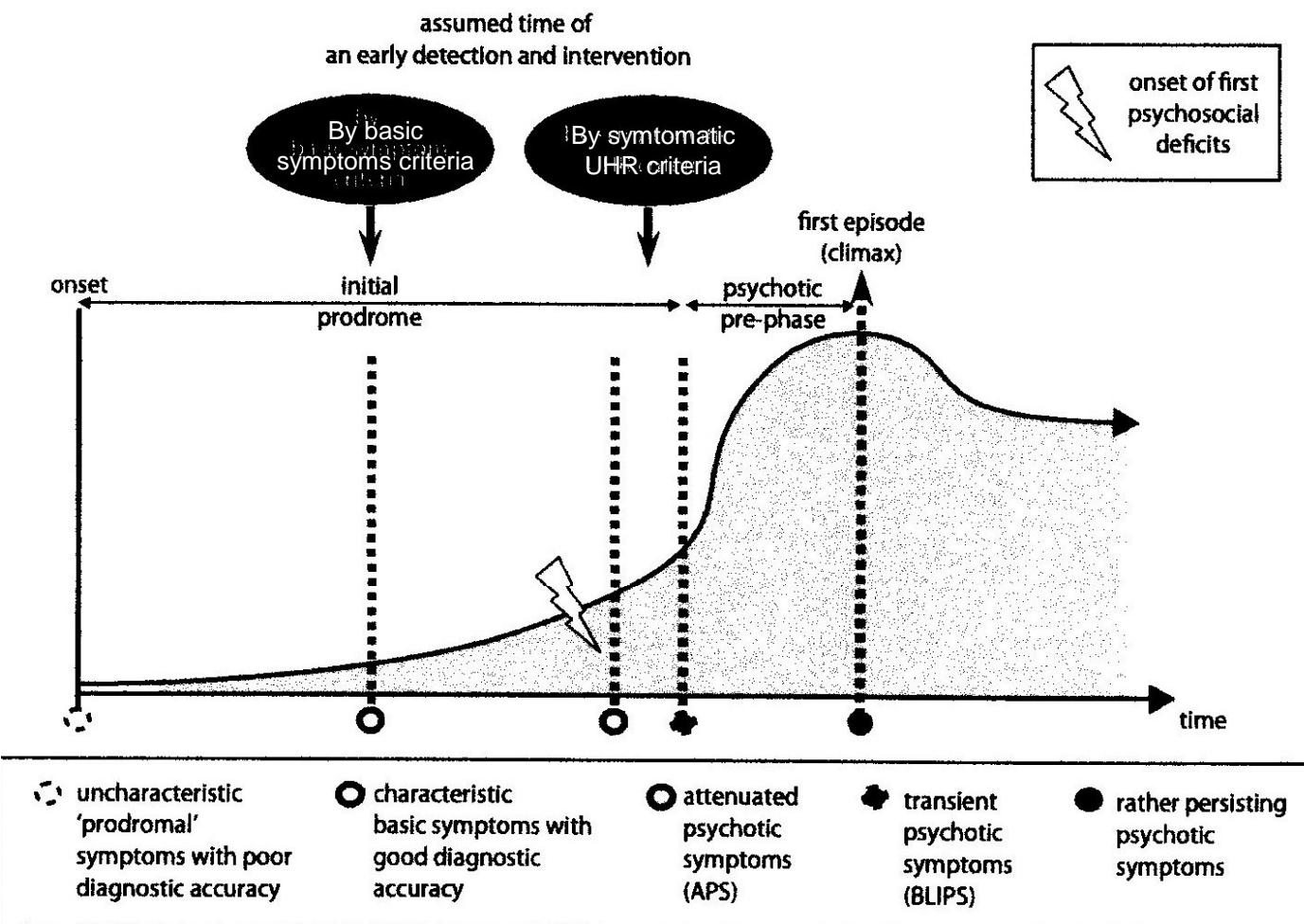


*Ronald Laing
1927-1989*

➤ Si tratta di un **individuo la cui esperienza è scissa a due livelli** principali: nei rapporti con l'ambiente. Il bambino schizoide **non sperimenta il vissuto di sicurezza ontologica** consistente nel sentirsi cosa vitale e reale, ben definita.

- Al contrario **si sente non vivo, inconsistente, collocato in una dimensione frammentaria** (non coglie cioè la continuità esistenziale nel suo **Io** in momenti successivi), **con limiti corporei indefiniti**.
- **La sua esistenza è dominata dall'angoscia di essere “risucchiato” dagli altri e di perdere se stesso nell'ambiente che avverte minaccioso ed invadente** il suo vuoto interiore, nel quale può esplodere con tutta la sua forza distruttrice.
- **I rapporti con gli altri vengono eliminati con l'isolamento e la realtà circostante viene negata.** L'**Io** del soggetto si scinde in un **Io vero o interiore e un Io falso o corporeo**. Il falso **Io** si riduce a un aspetto di facciata privo di collegamento con l'**Io interiore** che cerca di darsi un'identità/socialità creandosi un mondo immaginifico.

Sintomi di base, fasi prodromiche della schizofrenia ed esordio psicotico



Transizione in psicosi

Il rischio di transizione alla psicosi, indipendentemente dagli strumenti psicometrici utilizzati:

- ❖ 18% a 6 mesi di follow-up;
- ❖ 22% a 1 anno;
- ❖ 29% a 2 anni;
- ❖ 32% a 3 anni;
- ❖ 36% dopo 3 anni

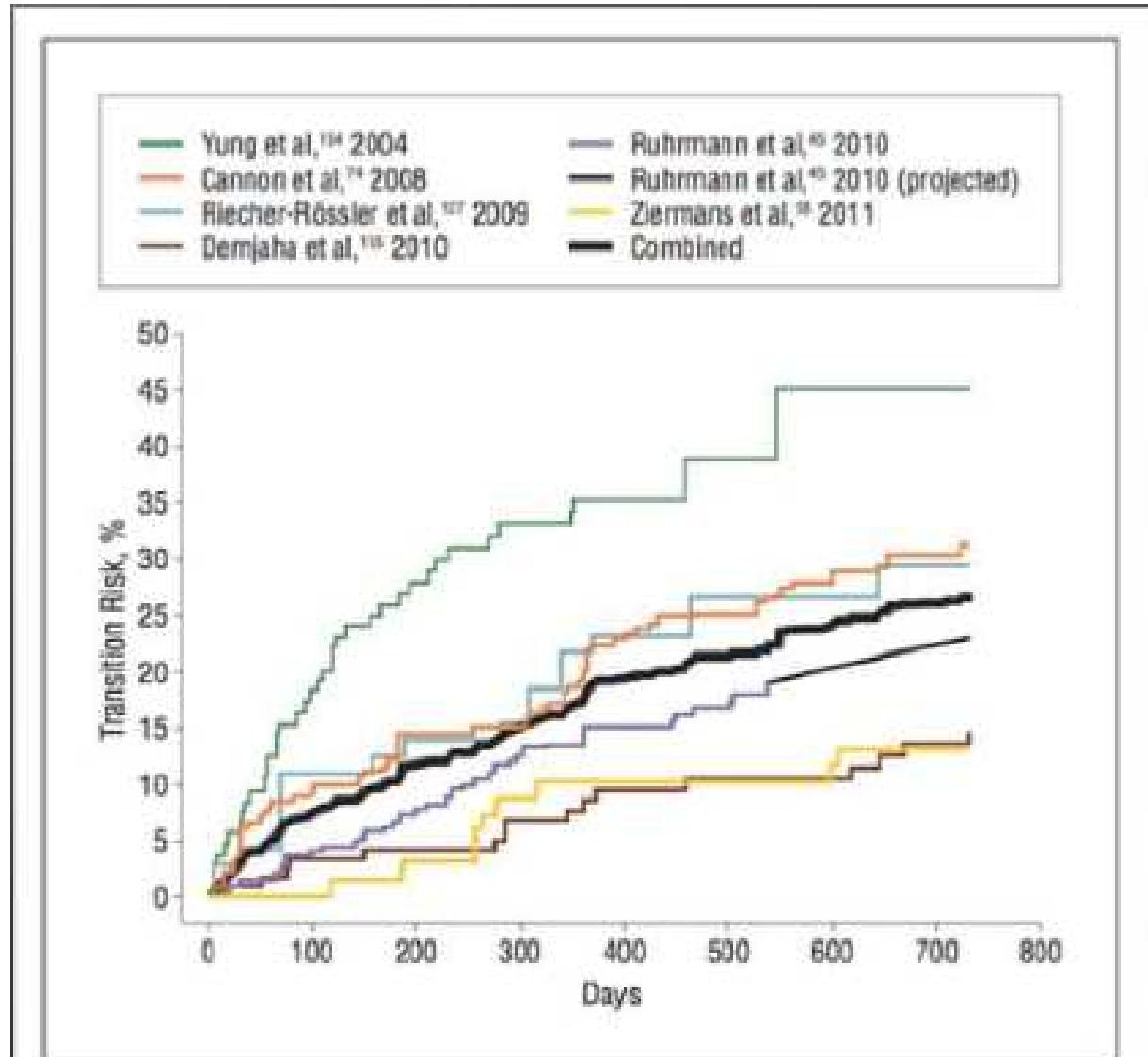
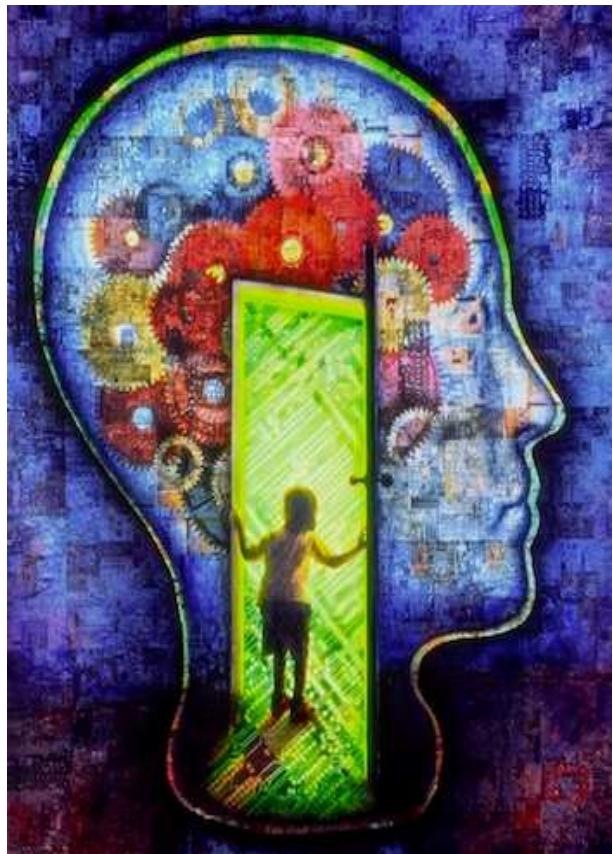


Figure 4. Meta-analysis of transition risks in studies reporting Kaplan-Meier estimates of psychosis transition over time in the high-risk state (n = 984 individuals) (for details of the study, see Fusar-Poli et al⁷⁹). These risks are based on treated cohorts with no standardized treatment, so transition risk estimates are not for natural course or untreated cases.

È possibile riconoscere i prodromi della malattia (soggetti a elevato rischio clinico (CHR))?

IDENTIFICAZIONE PRECOCE



ANOMALIE COMPORTAMENTALI



OSPEDALIZZAZIONE



DECLINO FUNZIONALE



STIGMA ASSOCIATO ALLA PSICOSI

La finestra temporale tra i primi sintomi nella fase prodromica e le manifestazioni di una psicosi franca è circa 3 anni, ma il *range* varia da alcuni giorni ad alcuni anni (Perkins, 2004)

JAMA Psychiatry. 2016 Dec 1;73(12):1239-1248. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2479.

Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study.

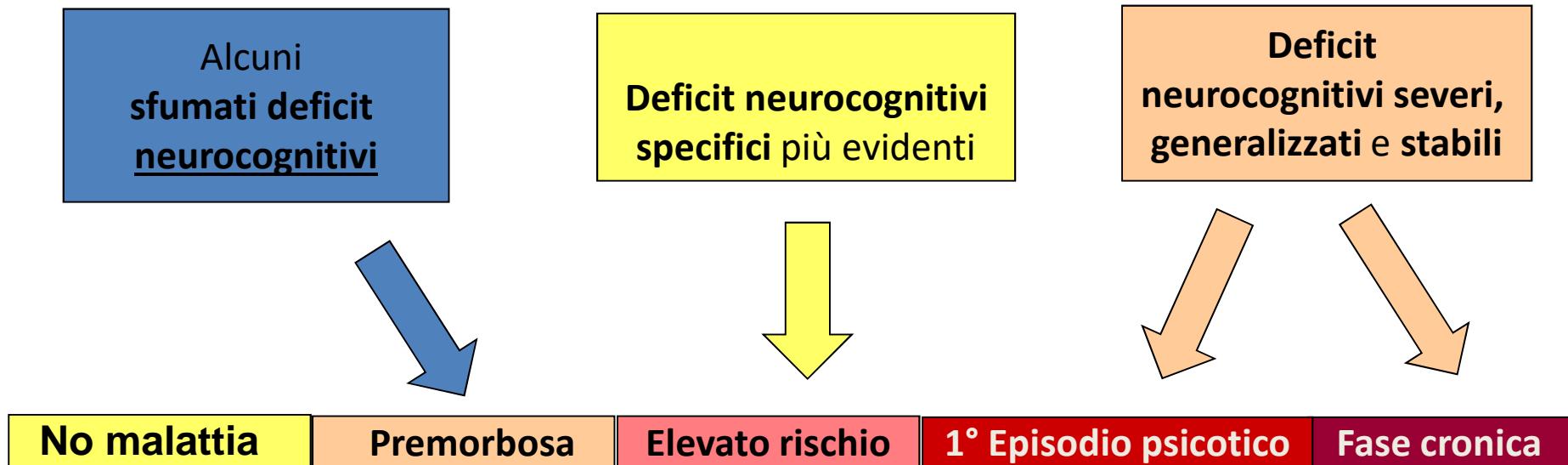
Seidman LJ¹, Shapiro DJ², Stone WS², Woodberry KA², Ronzio A², Cornblatt BA³, Addington J⁴, Bearden CE⁵, Cadenhead KS⁶, Cannon TD⁷, Mathalon DH⁸, McGlashan TH⁹, Perkins DO¹⁰, Tsuang MT⁶, Walker EF¹¹, Woods SW⁹.

Premessa: "... Evolution of neurocognitive dysfunction in individuals developing psychosis, especially schizophrenia"

Obiettivi

- **First**, we sought to **identify the key neurocognitive functions impaired in the CHR stage**, especially in those who later convert to psychosis.
- **Second**, we investigated **if the neurocognitive profiles were characterized by a general deficit syndrome or specific impairments**
- **Third**, we examined **differences between medicated and unmedicated CHR individuals**.
- **Fourth**, we explored **the potential usefulness of neurocognition for its contribution to transition to psychosis**.

Popolazione a elevato rischio clinico (CHR)



Quali deficit neurocognitivi?
Quanto individuabili?

(Bora and Murray 2014; Fusar Poli et al., 2012)

JAMA Psychiatry. 2016 Dec 1;73(12):1239-1248. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2479.

Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study.

Seidman LJ¹, Shapiro DJ², Stone WS², Woodberry KA², Ronzio A², Cornblatt BA³, Addington J⁴, Bearden CE⁵, Cadenhead KS⁶, Cannon TD⁷, Mathalon DH⁸, McGlashan TH⁹, Perkins DO¹⁰, Tsuang MT⁶, Walker EF¹¹, Woods SW⁹.

- ❖ USA-Canada: **Studio longitudinale caso-controllo**
- ❖ Studio **multicentrico**: 8 Cliniche universitarie
- ❖ 2° Fase del **NAPLS** (North American Prodrome Longitudinal Study)
- ❖ Popolazione arruolata:
 - ✓ **689** (M e F) gruppo “ad elevato rischio clinico” (CHR) di sviluppare psicosi
 - ✓ **264** (M e F) gruppo di controllo (HC)

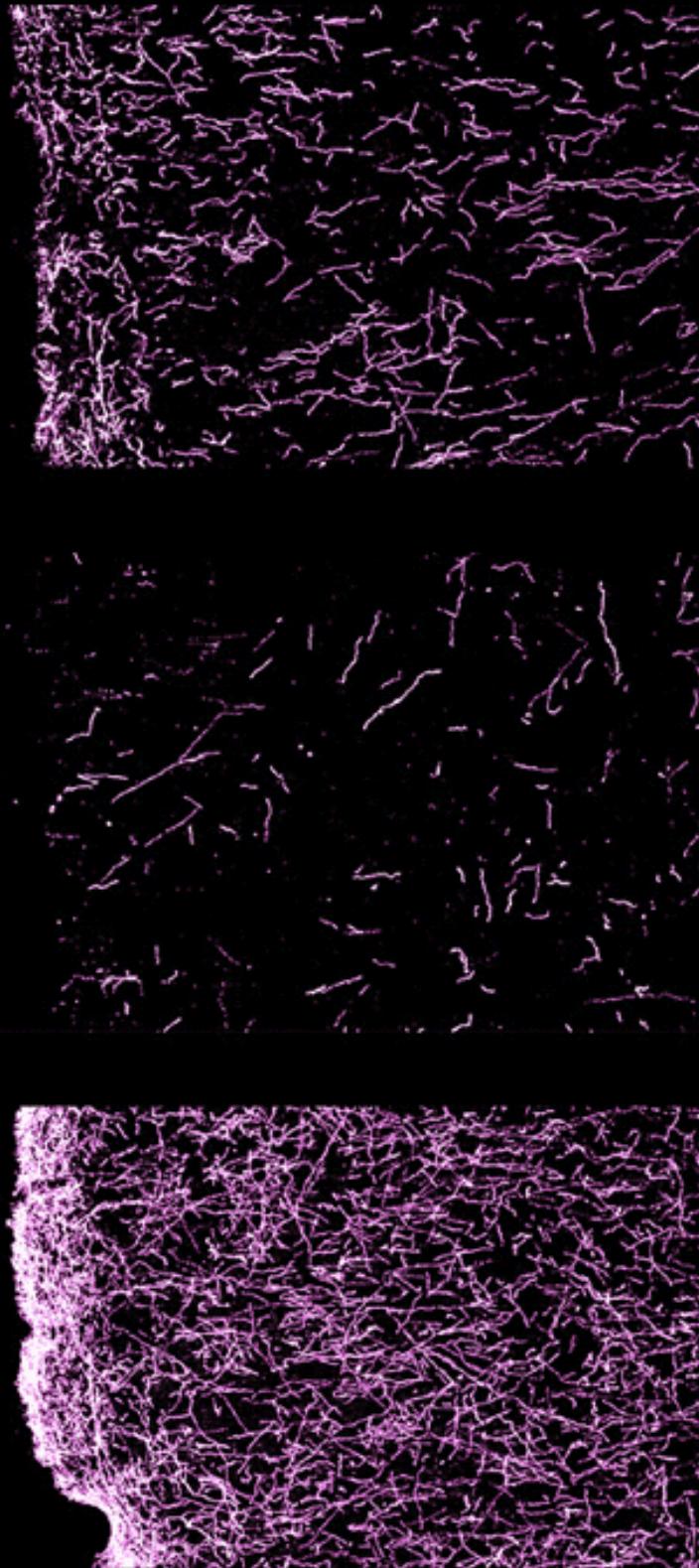
Seidman et al., JAMA Psychiatry, 2016

Inclusion and exclusion criteria

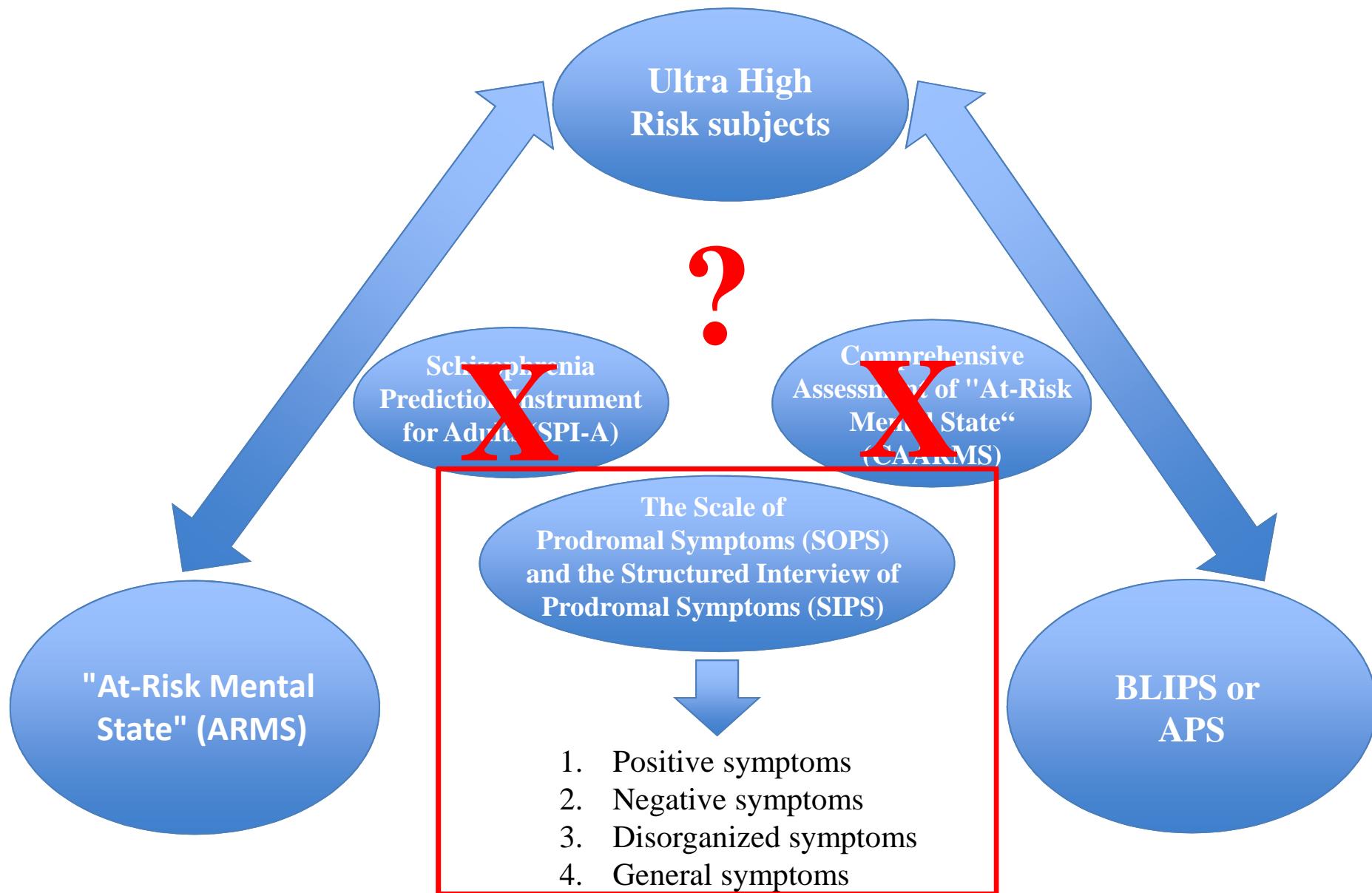
The CHR sample met the Criteria of Prodromal Syndromes (COPS),²⁰ based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS),²⁰ or if younger than 19 years, criteria for schizotypal personality disorder (n = 21) or COPS. Individuals were excluded if they had a lifetime Axis I psychotic disorder, estimated IQs less than 70 on both measures of IQ, a central nervous system disorder, or *DSM-IV* substance dependence in the past 6 months. Other nonpsychotic *DSM-IV* disorders were not exclu-

Serotonin Present in Cerebral Cortex Neurons

Control 2 weeks after Ecstasy 7 years after Ecstasy



Gruppi ad elevato rischio clinico



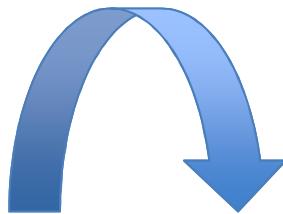
Neurocognitive measures

- ❖ "...Transition to psychosis was determined by meeting the SIPS Presence of Psychotic Symptoms criteria ...
- ❖ ...**The neuropsychological battery was designed to cover a range of functions using well-established clinical neuropsychological tests..."**

The neuropsychological battery was designed to cover a range of functions using well-established clinical neuropsychological tests, as well as experimental measures of sensory, perceptual, or cognitive functions hypothesized to be important indicators of CHR status or conversion to psychosis. These tests included the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (**MATRICS**) Consensus Cognitive Battery (**MCCB**),⁴⁹⁻⁵² the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (**WASI**) for general intellectual ability,⁵³ and the Wide Range Achievement Test 4 (**WRAT-4**) reading task to estimate premorbid ability.⁵⁴ Experimental measures included the **Babble test** (for auditory perception⁵⁵), the **University of Pennsylvania Smell Identification Test**⁵⁶ for olfactory identification, a visual and verbal Paired Associate Memory (**PAM**)⁵⁷ test, and 3 Auditory Continuous Performance Tests (**ACPTs**)⁵⁸⁻⁶⁰. One summary measure

RESULTS: CHR vs. HCs

CHR vs. HCs individuals

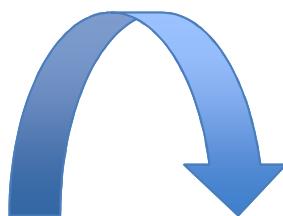


The CHR group performed significantly worse than HCs on all 19 neuropsychological tests combined (MANOVA $F_{19,933} = 6.71$, $P < .001$), on the 4 factors combined ($F_{4,948} = 24.18$, $P < .001$), and, after controlling for age, site, and maternal educational level, on 2 of 4 factors (attention and working memory abilities $F_{1,948} = 56.52$, $P < .001$ and declarative memory abilities $F_{1,948} = 22.83$, $P < .001$) and on 14 of 19 individual neuropsychological tests. The largest ES (attention and working memory abilities) was of moderate magnitude (Table 4). The mean ES across

RESULTS: CHR + Cs vs. HCs

....“There were no significant differences on any demographic characteristics between CHR – NCs and CHR + Cs”.....

CHR + Cs vs. HCs



HCs vs CHR + Cs

The CHR + Cs performed significantly worse than the HCs ($F_{19,333} = 5.95, P < .001$) using all tests. The 4-factor MANOVA ($F_{4,348} = 22.82, P < .001$) showed significant differences. In models controlling for age, site, and maternal educational level, CHR + Cs performed significantly worse on 3 of 4 factors, namely, executive and visuospatial abilities (Cohen $d = 0.36$), attention and working memory abilities (Cohen $d = 0.80$), and declarative memory abilities (Cohen $d = 0.77$). The mean ES across the 19 neuropsychological tests was Cohen $d = 0.47$. Ef-

RESULTS: CHR + Cs vs CHR – NCs

CHR + Cs vs CHR – NCs

CHR + Cs vs CHR – NCs

The CHR + C group performed significantly worse than the CHR – NC group (MANOVA $F_{19,669} = 1.90, P = .01$ and 4-factor MANOVA $F_{4,684} = 6.51, P < .001$), specifically on attention and working memory abilities (Cohen $d = 0.28$) and on declarative memory abilities (Cohen $d = 0.48$) after controlling for age, site, and maternal educational level (Table 4). The CHR + Cs performed significantly worse in mixed linear model contrasts only on the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) (Cohen $d = 0.40$) and Paired Associate Memory (PAM) test (Cohen $d = 0.39$). The mean ES across the 19 neuropsychological tests was Cohen $d = 0.20$. After WASI

Risultati in sintesi

- ❖ Pz **CHRs** significativamente **meno performanti rispetto a HCs**
- ❖ Più elevate **capacità verbali del gruppo CHR** rispetto al gruppo HC
- ❖ **Funzioni neurocognitive “chiave”** danneggiate nei pz **CHR**, in **fase prodromica**:
 - a) **Attenzione e memoria di lavoro;** b) **memoria dichiarativa**
- ❖ **CHR+ Cs:** performance significativamente < **HCs**:
 - a) **Funzioni esecutive e visuospaziali;** b) **attenzione e memoria di lavoro;** c) **memoria dichiarativa**
- ❖ **CHR+Cs** che assumono psicofarmaci: livelli di attenzione, memoria di lavoro e memoria dichiarativa < **HCs**
- ❖ **CHR+Cs** performance significativamente < **CHR-NCs**:
 - a) **attenzione e memoria di lavoro;** b) **memoria dichiarativa**

Deficit cognitivi implicati



Difficoltà di concentrazione nella lettura o nella rievocazione di materiale mnemonico nei giorni precedenti insorgenza dei sintomi

Seidman et al., JAMA Psychiatry, 2016

Le prime osservazioni di Kraepelin sull'esistenza dei deficit neurocognitivi nella schizofrenia

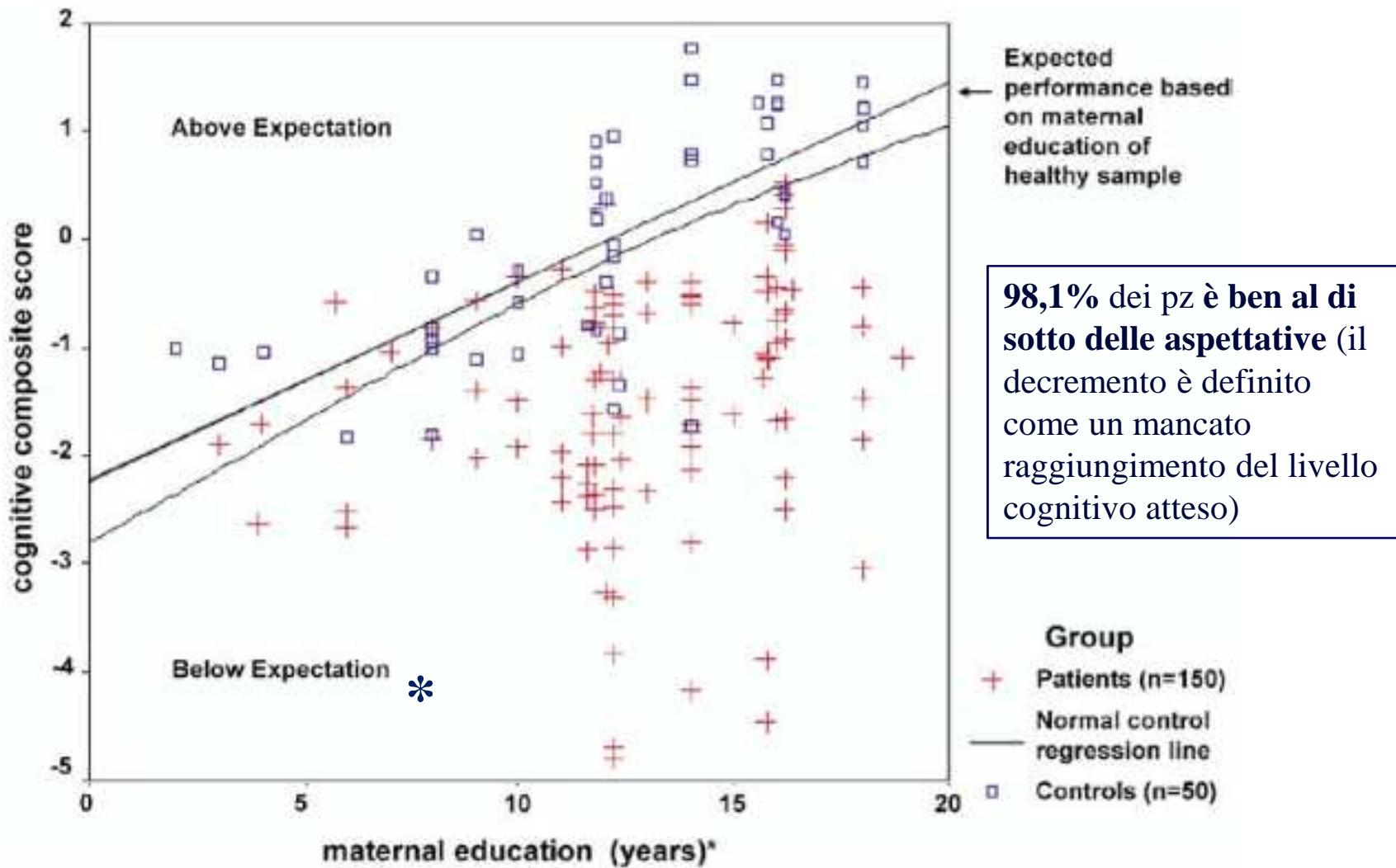
- **Disfunzione cognitiva:** Kraepelin fu il primo a sottolineare come i deficit neurocognitivi fossero componente fondamentale della malattia.
- Kraepelin identificò nell'ambito delle disfunzioni cognitive: i **deficit di attenzione, motivazione, problem-solving, apprendimento e memoria.**
- Anche il legame tra disfunzioni cognitive e scadente performance sul **piano funzionale** nei pz con schizofrenia (deficit nel funzionamento sociale, nella autonomia e nelle capacità di accudimento) fu descritto proprio da lui



Emil Kraepelin (1856 – 1926)

Kraepelin E, Dementia Praecox and Paraphrenia, E & SLivingston, Edinburgh, UK, 1919

How frequent is cognitive function decrement in schizophrenia?



98,1% dei pz è ben al di sotto delle aspettative (il decremento è definito come un mancato raggiungimento del livello cognitivo atteso)

Keefe et al., Biol Psychiatry, 2005

La multidimensionalità dei deficit cognitivi nella schizofrenia

Linguaggio

Velocità di
processazione dei
pensieri

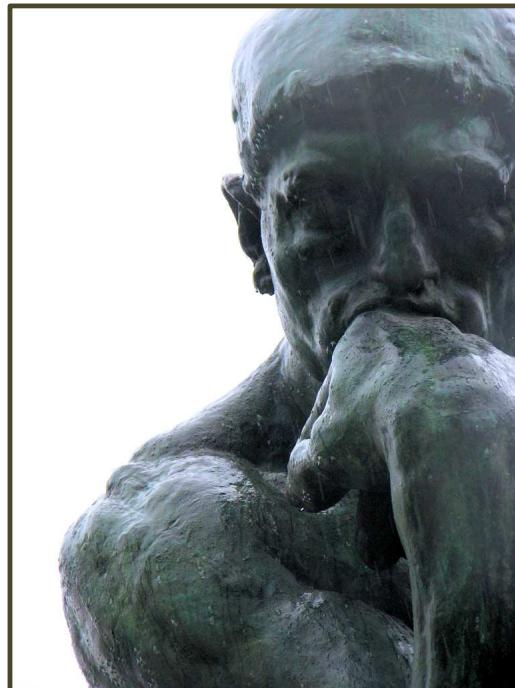
Attenzione e
concentrazione

Linguaggio

Funzioni
esecutive

Memoria
episodica

Memoria di
lavoro

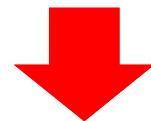


Mesholam-Gately et al. Neuropsychology. 2009; 23:315–336; Forbes et al., Psychol Med. 2009; 39:889–905

Evoluzione dei deficit cognitivi nel decorso della schizofrenia



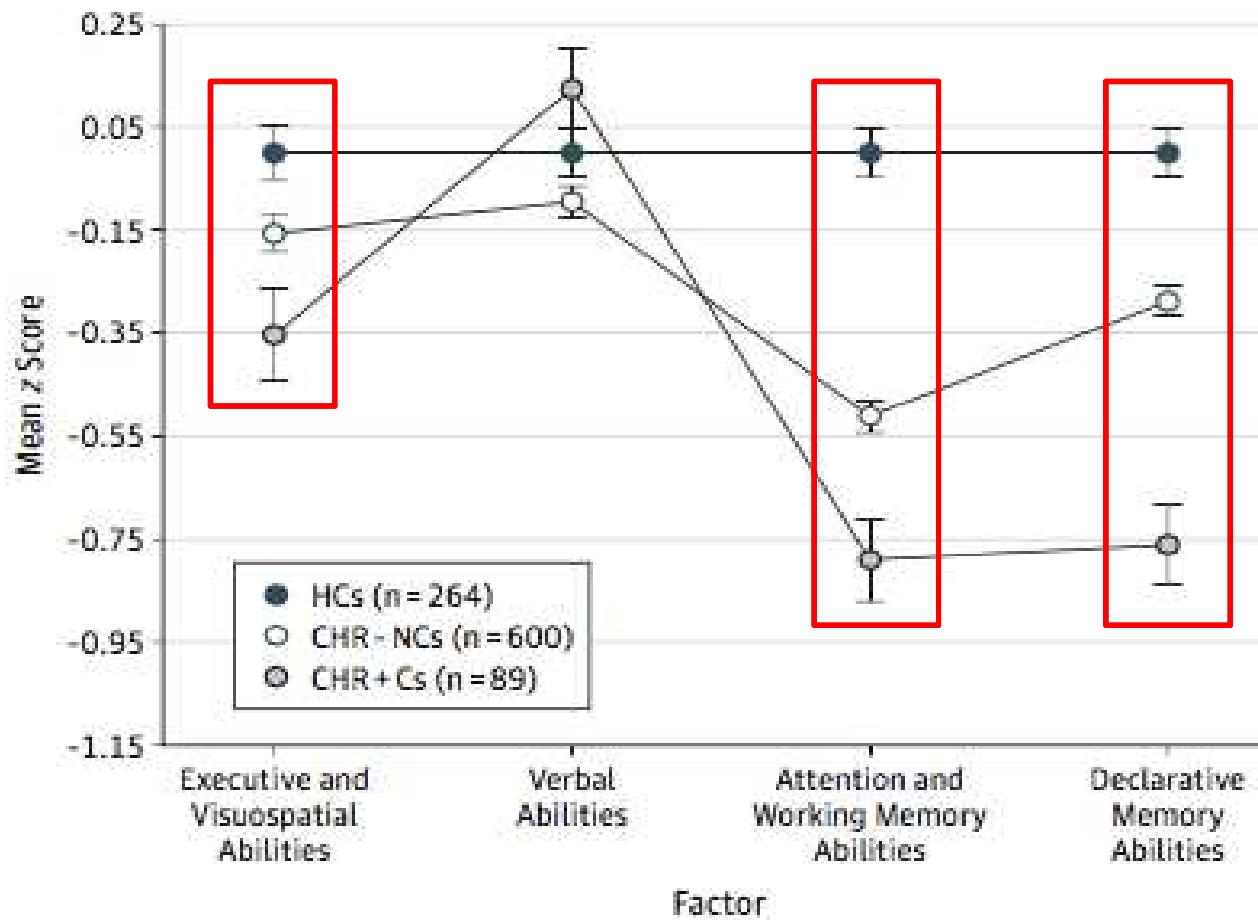
- **Fase prodromica precoce:** deficit specifici (velocità di processazione delle informazioni e funzioni esecutive).
- **Fase prodromica tardiva:** deficit in tutti i domini neurocognitivi.
- **Stabilità dei deficit cognitivi nella schizofrenia cronica** (cambiamenti lievi durante poco dopo l'insorgenza della malattia durante il decorso).
- Le **alterazioni nelle abilità adattive e delle strategie di coping** sono **una delle principali cause di disabilità** nei pazienti con schizofrenia



I deficit cognitivi compromettono significativamente il funzionamento sociale e funzionale nei soggetti affetti alla malattia

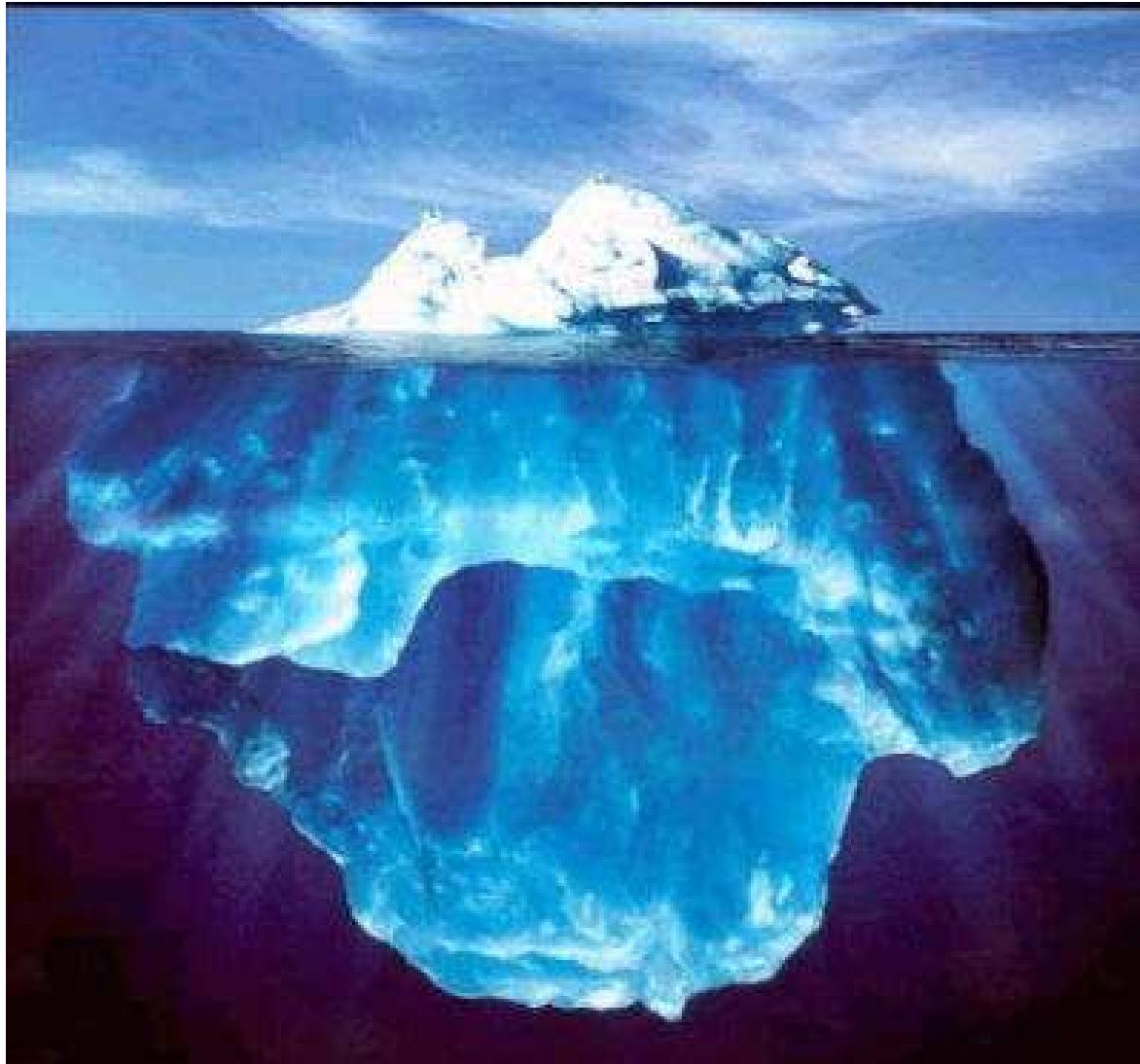
(Frommann et al., 2011; Bowie et al., 2006)

Analisi dei profili neurocognitivi per sottogruppi diagnostici



Marginal means from mixed models were standardized with control means (SDs) to convert to z score. Error bars denote SEMs within groups. CHR + Cs indicates clinical high-risk converters to psychosis; CHR - NCs, clinical high-risk nonconverters; and HC, healthy controls.

I deficit neurocognitivi predominanti nelle fasi prodromiche della schizofrenia (Soggetti CHR+Cs)



Schizofrenia

Attenzione
Memoria di lavoro
Memoria dichiarativa

Soggetti CHR

Discussion

...we demonstrated that CHR individuals were significantly impaired in virtually all neurocognitive dimensions compared with HCs...

abuse. Effect sizes compared with HCs for attention and working memory abilities and for declarative memory abilities were large (Cohen d , approximately 0.80) for CHR + Cs. Compared with CHR - NCs, CHR + Cs were significantly impaired in attention and working memory abilities and in declarative memory abilities, with the latter significantly predicting conversion to psychosis and time to event in concert with a rescaled sum of the unusual thought content or delusional ideas and suspiciousness or persecutory ideas items from the SIPS.

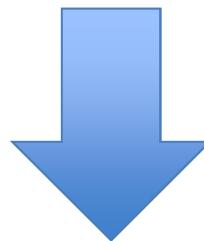
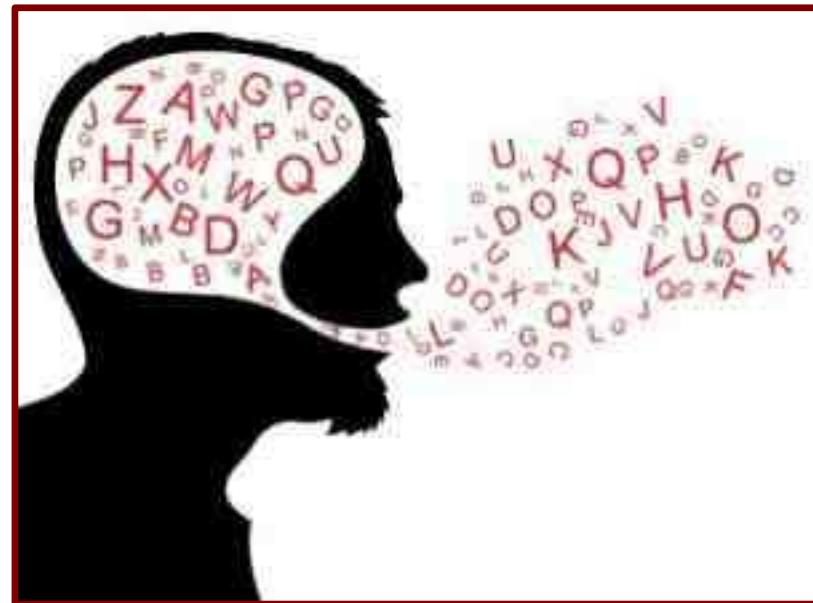


A key question was how neurocognitive deficits are associated with medication use status. Psychotropic-naïve and unmedicated subgroups had significant impairments that were of comparable magnitude to those observed in the overall CHR subgroups. Treated groups, including those taking antipsychotic medications, were largely comparable to those without treatment, except they had somewhat greater attention and working memory abilities impairment. These observations em-



Discussion

“CHR+Cs performed significantly better on verbal abilities and worse on the declarative memory his pattern of high verbal pre-morbid ability and impaired memory, coupled with the unusual thought content or delusional ideas and suspicious- ness or persecutory ideas items composite, appears to be a pernicious combination predicting conversion and needs replication.



Neurocognitive tests used in concert with other clinical and psychobiological measures may enhance prediction of psychosis or functional outcome.

PUNTI DI FORZA: Possibilità e sviluppi



- ❖ **Numerosità del campione** (campione numeroso, seconda fase del NAPLS).
- ❖ **Identificazione dei deficit cognitivi** (non dei sintomi postivi o negativi) **quali potenziali predittori di conversione in psicosi**
- ❖ Lo studio ha permesso di **identificare un ampio numero di soggetti CHR** a potenziale rischio di sviluppare la schizofrenia e un congruo numero di soggetti di controllo.
- ❖ Lo studio dei soggetti che convertono in psicosi permette di pianificare **interventi precoci e mirati e strategie preventive *ad hoc***
- ❖ **Utilizzo di un'ampia e valida batteria di test neurocognitivi**
- ❖ **Valutazione dell'effetto dei farmaci sui deficit neurocognitivi** (variabile controllata nei modelli statistici multivariati)
- ❖ Consentire un **risparmio della spesa pubblica**

Maggiori criticità I



is ample evidence of significant but milder impairments during the premorbid phase,¹⁻¹² greater deficits during the pro-

Si parla genericamente di "elevato rischio clinico", ma cosa si intende per "**stato mentale a rischio**"?

elsewhere.^{42,43} From a sample of 279 healthy controls (HCs) and 764 CHR individuals ranging in age from 12 to 35 years, 264 HCs and 689 CHR individuals provided baseline neurocognitive data.

Da **279** a **264** HCs; da **764** CHR a **689**.

Non si forniscono i veri motivi relativi all'esclusione di alcuni soggetti

Inclusion and Exclusion Criteria

The CHR sample met the Criteria of Prodromal Syndromes (COPS),²⁰ based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS),²⁰ or if younger than 19 years, criteria for schizo-

Quale sia il motivo per cui viene scelto di usare la **SIPS** e non altri strumenti quali la **CAARMS** per la rilevazione degli stati mentali a rischio?

dromes (SIPS),²⁰ or if younger than 19 years, criteria for schizotypal personality disorder (n = 21) or COPS. Individuals were ex-

Inclusione dei soggetti con Disturbo Schizotipico se <19 anni e si equiparano questi soggetti con i CHR (popolazioni ≠)

Maggiori criticità II



First, we sought to identify the key neurocognitive functions impaired in the CHR stage, especially in those

Ma contestuale identificazione di una costellazione di deficit cognitivi

The neuropsychological battery was designed to cover a range of functions using well-established clinical neuropsychological tests, as well as experimental measures of sensory, perceptual, or cognitive functions hypothesized to be

Quale è la **razionale** legato alla scelta degli strumenti neuropsicologici utilizzati?

The CHR – NCs and CHC + Cs were taking a variety of medications, including antipsychotics, antidepressants, stimulants, and others, but there were no significant differences in toms. Antipsychotic medication use was allowed, provided there was clear evidence that psychotic symptoms were not present when the medication was started. The HCs could not meet cri-

Assunzione dei farmaci nel gruppo CHR (A quali farmaci si fa riferimento? Quale dosaggio? Quali interazioni?)

tions. The unexpectedly **higher verbal** score (reflecting WRAT-4 reading) that was retained in logistic and Cox proportional hazards regressions in concert with impaired

Manca una discussione relativa al riscontro delle più elevate capacità verbali premorbose del gruppo CHR

Conclusioni

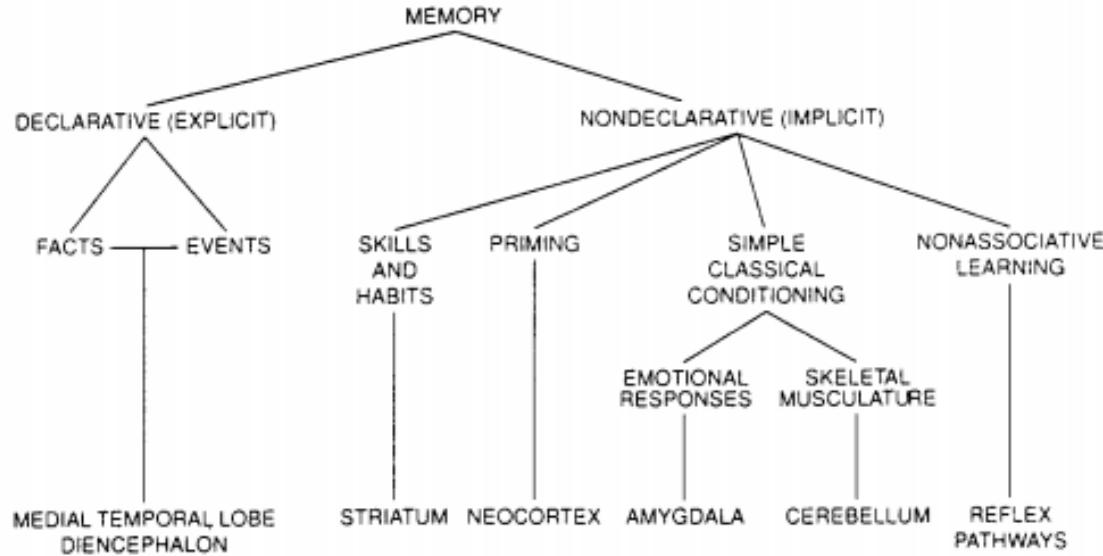
- ✓ I deficit neurocognitivi sono comuni nei soggetti CHR in particolare in quelli che svilupperanno psicosi.
- ✓ Gli interventi precoci dovrebbero considerare la centralità dei deficit neurocognitivi (cambio di paradigma) nonostante questi non vengano contemplati nei manuali.
- ✓ La prevenzione per attenuare il decorso prognostico sfavorevole della schizofrenia deve basarsi su una precoce individuazione dei deficit e un tempestivo trattamento già nelle primissime fasi della malattia (fasi prodromiche).
- ✓ Attenzione, memoria di lavoro, memoria dichiarativa sono dimensioni chiave per selezionare interventi precoci di *enhancement* cognitivo nei soggetti CHR.
- ✓ Il paziente ma anche le famiglie possono beneficiare di interventi strategici e mirati su alcune dimensioni disfunzionali della malattia che nel tempo giocano poi un ruolo fondamentale nella malattia.

Conclusioni



Larry Squire

Memory and Brain New York; Oxford: Oxford University Press, 1987



Long-term, working and declarative memory deficits present in schizophrenia predict much of the disorder's characteristic functional impairment

Green et al., Nat Rev Neurosci 2008