



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

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

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA DI RIMEDIO
COGNITIVO COMPUTER MEDIATO CIRCUITS**

IL DOTTORANDO
FABIO SEMINERIO

IL COORDINATORE
PROF. ANTONIO PINTO

IL TUTOR
PROF. DANIELE LA BARBERA

CICLO XXXI
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2019

INDICE

Sommario

INDICE.....	2
Introduzione.....	3
CAPITOLO 1	5
1.1. Alterazioni psicopatologiche	5
1.2. Alterazioni del funzionamento neurocognitivo.....	7
1.2.1. Capacità intellettive globali	10
1.2.2. Attenzione.....	11
1.2.3. Memoria.....	13
1.2.4. Funzioni esecutive	16
1.2.5. Linguaggio.....	19
1.3. Conseguenze funzionali della schizofrenia	20
1.4. La metacognizione.....	23
CAPITOLO 2	26
2.1. Tecniche di riabilitazione cognitiva: strategie e obiettivi	26
2.2. Richiami storici.....	29
2.3. Metodi di rimedio cognitivo.....	31
2.4. Tecniche di riabilitazione cognitiva: evidenze di efficacia.....	34
CAPITOLO 3	40
3.1. Il programma CRT: principi generali e obiettivi.....	40
3.2. Moduli	44
3.3. CRT: evidenze di efficacia	48
CAPITOLO 4	52
CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....	52
4.2. Metodi e soggetti	59
4.3. Obiettivi della ricerca	61
4.4. Risultati.....	64
4.5. Discussione.....	67
Bibliografia.....	69

Introduzione

«Non è importante tanto il fatto che in futuro ci siano o meno manicomi e cliniche chiuse, è importante che noi adesso abbiamo provato che si può fare diversamente, ora sappiamo che c'è un altro modo di affrontare la questione; anche senza la costrizione.» (Franco Basaglia). È con la legge n. 180/1978 detta anche Legge Basaglia, dal nome del suo promotore, che si assiste per la prima volta a una riforma dell'organizzazione dei servizi psichiatrici. Fino ad allora i cosiddetti "malati di mente" venivano confinati all'interno di strutture quali i manicomi, connotati come luoghi di contenimento sociale più che di cura. Una volta dimostrata la correlazione tra la lunga permanenza in istituzioni chiuse e lo sviluppo di una condizione psicopatologica quale la sindrome da istituzionalizzazione, viene fuori l'esigenza di modernizzare l'impostazione clinica dell'assistenza psichiatrica. Nasce il concetto di riabilitazione psichiatrica.

Il termine, nell'accezione dell'OMS, intende significare *«un complesso di interventi medici, psicologici, pedagogico-sociali, volti a reintegrare una persona con deficit neuro-psichici in una situazione in cui possa fare migliore uso delle proprie capacità residue in un contesto sociale il più normale possibile»*. È importante che le attività di riabilitazione vengano intraprese precocemente; esse richiedono un'organizzazione secondo un Progetto Riabilitativo che individui e definisca per ciascun paziente gli obiettivi desiderati, sulla base dei suoi bisogni nonché dei suoi deficit e abilità residue, operando cambiamenti nel mondo esterno e nel mondo interno del soggetto. La riabilitazione è orientata verso la realtà esterna del paziente; lavorando sul mondo circostante si mira a portare cambiamenti nella dimensione interna e relazionale della persona. La psicoterapia (cura dell'anima) è una pratica terapeutica che, attraverso un processo interpersonale, consapevole e pianificato, si occupa della cura dei disturbi psicopatologici.

L'accento è posto sul mondo interno del paziente e il progetto terapeutico è volto a rendere consci gli aspetti affettivi e psichici che, non potendo essere affrontati, determinano la patologia. Poiché nell'ambito delle psicosi sono i deficit cognitivi a costituire un elemento centrale e permanente e ad avere un significativo impatto sul funzionamento sociale dei pazienti affetti, nasce la Cognitive Remediation Therapy che si propone di riabilitare le aree particolarmente deficitarie. La questione oggetto del presente lavoro è *in primis* la descrizione delle anomalie psicopatologiche riscontrabili nel paziente affetto da schizofrenia. Un accento particolare verrà posto sulla valutazione della compromissione dei domini cognitivi quali intelligenza, memoria, attenzione e funzioni esecutive. Scandagliare questo tema è indispensabile poiché le alterazioni del funzionamento cognitivo nella schizofrenia sono strettamente correlate a conseguenze di natura funzionale, con ripercussioni

negative sulla regolazione e sul controllo del proprio comportamento in molti contesti di vita sociale. Risulta difficoltosa la valutazione del funzionamento del paziente nella vita reale ma individuare degli elementi di vulnerabilità potrebbe rappresentare una fondamentale risorsa utile nella pianificazione di interventi precoci che potrebbero influire sul decorso della patologia e, di conseguenza, sull'efficacia dell'intervento riabilitativo.

Questo primo capitolo si concluderà con lo sviluppo del concetto di metacognizione, intesa come la capacità di conoscere le proprie abilità cognitive e le performance effettive delle abilità cognitive: una "conoscenza della conoscenza". Queste funzioni possono essere considerate un elemento di centrale importanza nelle attività della vita quotidiana grazie alla loro utilità nello sviluppo di connessioni con la famiglia, con gli amici e con una comunità più estesa. La metacognizione si è rivelata, inoltre, fondamentale ai fini di una buona alleanza terapeutica e rappresenta pertanto un obiettivo da perseguire nel trattamento di soggetti con disturbi psicotici. Il secondo capitolo descriverà le tecniche di rimedio cognitivo applicabili nella schizofrenia, descrivendo brevemente il background storico e analizzando più in dettaglio le strategie adottabili. Verranno valutati gli ambiti di intervento dei metodi di rimedio cognitivo, rivolgendo particolare attenzione agli obiettivi da perseguire. A conclusione del capitolo verranno riportati i dati riguardanti le evidenze di efficacia relative alle diverse tecniche di riabilitazione, prestando particolare attenzione agli elementi in grado di esercitare un'influenza sui risultati del trattamento. Il terzo capitolo descriverà in dettaglio la Cognitive Remediation Therapy, illustrando i principi generali in termini di struttura della terapia, di modalità e tempi di somministrazione; verrà analizzato e descritto il rapporto tra terapeuta e paziente, aspetto fondamentale per l'esito della terapia. L'alleanza terapeutica risulta, infatti, di centrale importanza al fine di stabilire quali debbano essere gli obiettivi della Cognitive Remediation Therapy; verranno pertanto prefissati degli obiettivi a breve, medio e lungo termine che potranno essere oggetto di modifica in corso d'opera.

Verranno illustrati in maniera specifica gli obiettivi in questione, i cosiddetti cogSMART, che il paziente si propone di raggiungere alla conclusione del trattamento di riabilitazione cognitiva. Il capitolo terzo proseguirà con la descrizione dei moduli in cui è organizzata la CRT; questa descrizione sarà accompagnata da alcuni esempi pratici riguardanti gli esercizi con cui il paziente dovrà confrontarsi. A conclusione del capitolo verrà proposta una rassegna di studi a dimostrazione dell'efficacia della Cognitive Remediation Therapy, accompagnata da una descrizione dei miglioramenti ottenuti, dall'introduzione della terapia di rimedio cognitivo ad oggi.

La valutazione degli studi in questione ha condotto alla conclusione che la CRT possiede degli effetti positivi non solo in relazione ai deficit cognitivi nei soggetti affetti da malattia schizofrenica, ma ha mostrato di avere anche un'accettabilità da parte dei partecipanti e un vantaggio considerevole in termini di sicurezza e di costi. Nel quarto capitolo sarà riportato lo studio relativo alla verifica dell'efficacia del trattamento di Rimedio Cognitivo *CIRCuiTS* – Computerised Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia".

CAPITOLO 1

LA SCHIZOFRENIA

1.1. Alterazioni psicopatologiche

Parlare di schizofrenia significa, ancora oggi, trattare un argomento alquanto controverso; per la sua forte connotazione pervasiva, poiché interessa l'intera personalità del soggetto, essa è considerata il disturbo psicotico più grave e invalidante che, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si colloca al quinto posto nella graduatoria delle malattie causa di disabilità. (1) Il paziente affetto da schizofrenia è un soggetto che presenta una compromissione del funzionamento psicosociale come conseguenza di una dissociazione mentale, ossia una disconnessione tra le diverse funzioni psichiche.

Il termine schizofrenia, che sostituisce quello ottocentesco formulato da Emil Kraepelin di *Dementia Praecox*, è stato coniato nel 1908 dallo psichiatra svizzero Eugen Bleuler, deriva dal greco *schizo* (diviso) e *phren* (cervello) e significa, dunque, “mente scissa”(2). La mente, che rappresenta il nucleo identitario fondante è, infatti, destrutturata nel paziente affetto da schizofrenia, in quanto, in risposta ad alterazioni del contenuto e della forma del pensiero, il soggetto mette in atto un meccanismo di difesa estremo nel tentativo di risolvere il proprio stato di sofferenza. Un conflitto tra l'Io del paziente e il mondo esterno si sta consumando: il soggetto percepisce la realtà esterna come estranea e mancante delle caratteristiche di familiarità, egli avverte un angoscioso senso di cambiamento in un quadro di derealizzazione e, al tempo stesso, l'individuo si sente disperatamente solo e isolato. È proprio questa atmosfera delirante a rappresentare il presupposto su cui si fonda l'intuizione delirante che chiarisce una realtà diventata oscura, inspiegabile e terrificante. Il paziente costruisce una realtà aliena che risolve l'atmosfera delirante e che libera il soggetto dall'angoscia e dall'incomprensibilità dell'esperienza.

La schizofrenia viene collocata all'interno della sezione dei “*Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici*” nel contesto del DSM-5. Le caratteristiche chiave che definiscono i disturbi psicotici sono rappresentate da «*anomalie*

psicopatologiche in uno o più dei cinque seguenti ambiti: deliri, allucinazioni, pensiero ed eloquio disorganizzati, comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale (compresa la catatonia) e sintomi negativi». (3)

«I deliri sono convinzioni fortemente sostenute che non sono passibili di modifica alla luce di evidenze contrastanti». (3) Possono essere classificati, sulla base del contenuto, in: deliri di persecuzione, di riferimento, di grandezza, erotomanici, nichilistici e somatici. Si parla, ancora, di deliri bizzarri nel caso in cui essi siano non plausibili e non comprensibili a pari appartenenti alla stessa cultura; tra questi troviamo furto e inserzione del pensiero e deliri di controllo. *«Le allucinazioni sono esperienze simil- percettive che si verificano senza uno stimolo esterno». (3)* Possono essere classificate sulla base del canale attraverso cui vengono percepite. Il pensiero disorganizzato e, dunque, l'eloquio disorganizzato rappresentano un disturbo formale del pensiero, la cui manifestazione più grave è data dalla cosiddetta "insalata di parole", in cui sono presenti una totale disorganizzazione e una completa incoerenza. Il comportamento motorio grossolanamente disorganizzato può comprendere un'attività motoria non finalizzata o giungere alla totale catatonia, caratterizzata da una importante riduzione della reattività rispetto all'ambiente. Quelli sopra citati e illustrati rientrano nella categoria dei sintomi positivi che, pur rappresentando molto spesso l'aspetto preponderante all'esordio e quello più allarmante nell'ambito del contesto sociale, sono quelli su cui la terapia farmacologica riesce meglio ad agire. La componente sintomatologica che va sotto la categoria dei cosiddetti sintomi negativi è, invece, quella su cui più difficilmente si riesce a intervenire e che, quindi, a lungo andare, costituisce il principale elemento prognostico negativo. I sintomi negativi principali sono rappresentati da: diminuzione dell'espressione delle emozioni, abulia (riduzione della volontà di compiere azioni spontanee o di partecipare ad attività sociali), alogia (riduzione della produzione verbale), anedonia (riduzione della capacità di provare piacere) e asocialità (mancanza di interesse nei confronti delle relazioni sociali).

L'eziopatogenesi della schizofrenia è ancora oggi poco chiara; sicuramente, allo sviluppo della malattia, concorre una combinazione di fattori genetici, ambientali, biologici e psicologici. Recenti studi di biologia molecolare suggeriscono che i geni esercitano un'influenza sui processi di maturazione cerebrale e che possono essere in grado di modulare le alterazioni cognitive e la comparsa dei sintomi. A supporto del

ruolo svolto dalla componente genetica vi è, oltre a una concordanza di malattia maggiore del 40% in gemelli omozigoti, un rischio doppio, rispetto alla popolazione generale, per fratelli di pazienti affetti da schizofrenia. (4)(5) Su questa base di ereditarietà, agiscono poi come coadiuvanti alcuni fattori ambientali: vivere in un ambiente urbanizzato, per esempio, è correlato a un rischio doppio di sviluppare la schizofrenia, rispetto a individui che crescono, invece, in aree rurali, in accordo a una sicuramente maggiore depersonalizzazione a cui va incontro il soggetto che vive in un vasto ambiente metropolitano. (6)(7)

Da un punto di vista neurobiologico, molte sono le ipotesi avanzate, non solo nel tentativo di comprendere la patogenesi della malattia schizofrenica, ma anche in quello di organizzare un intervento terapeutico adeguato; l'ipotesi dopaminergica è la più influente teoria nella comprensione delle basi neurochimiche della schizofrenia. (8) L'ipotesi suggerisce che, alla base dei sintomi psicotici, ci sia uno stato iperdopaminergico associato a un incremento dell'attività nelle aree sottocorticali. La dopamina è, inoltre, coinvolta nei circuiti della motivazione e dell'apprendimento a livello delle regioni corticali prefrontali. È riconosciuto che i soggetti affetti da schizofrenia hanno dei deficit specifici proprio in corrispondenza di queste aree. (9) Da un punto di vista psicodinamico, il denominatore comune della malattia schizofrenica è rappresentato dall'alterazione del rapporto Io – mondo. I limiti tra Io e mondo divengono indistinti; nell'esperienza psicotica l'Io tende a dissolversi e il mondo circostante appare estraneo, enigmatico e sinistro. (10) In conclusione, sul piano del vissuto il soggetto sperimenta il proprio Essere come non autentico e si chiude in un proprio mondo dal quale gli altri individui vengono esclusi.

1.2. Alterazioni del funzionamento neurocognitivo

L'aspetto preponderante riguardo la predittività dell'esito funzionale del paziente in termini di outcome sociale è rappresentato dalle capacità neurocognitive. I disturbi cognitivi, infatti, sono tra i più evidenti segni nel paziente affetto da psicosi; influenzano negativamente il funzionamento e contribuiscono alle conseguenze a lungo termine della malattia. La compromissione cognitiva è presente nella maggioranza dei pazienti affetti da schizofrenia; alterazioni cognitive sono spesso presenti durante lo sviluppo e precedono la comparsa delle psicosi, prendendo la forma

di compromissioni cognitive stabili durante l'età adulta. Si tratta di alterazioni intrinsecamente legate al substrato fisiopatologico della malattia, che possono persistere quando altri sintomi sono in remissione e contribuiscono alla disabilità associata alla psicosi; è opinione comune tra i ricercatori che i deficit cognitivi siano relativamente indipendenti dalla sintomatologia psicotica, soprattutto dai sintomi positivi. Queste compromissioni possono, inoltre, essere rilevate anche nei parenti sani di pazienti schizofrenici, a dimostrazione di una componente genetica di base e possono avere ripercussioni soprattutto sul funzionamento sociale. (11)

I domini cognitivi prevalentemente investiti dal deficit sono: l'attenzione e la vigilanza, l'apprendimento verbale e visivo, la memoria di lavoro, la velocità di processamento dell'informazione, il ragionamento e il problem solving, la flessibilità di pensiero e la cognizione sociale. Il grado di compromissione maggiore è osservabile nel funzionamento della memoria verbale globale. Comunque, ciascun deficit esiste nel contesto di un'ampia riduzione del funzionamento cognitivo generale. (12) All'ipotesi dopaminergica, descritta nel contesto dei sintomi positivi e negativi della schizofrenia, si affiancano nuovi modelli di comprensione delle basi patogenetiche dei deficit cognitivi. *«Modelli animali più recenti e trials clinici suggeriscono che anche i sistemi glutammatergici e GABAergici possano essere degli obiettivi rilevanti al fine di migliorare le funzioni cognitive in soggetti schizofrenici».* (13)

Progressi nell'ambito di tecniche anatomiche, comportamentali e psicologiche hanno prodotto nuove informazioni riguardo la natura della funzione prefrontale, fornendo consapevolezza rispetto alle possibili basi dei deficit cognitivi. È stato evidenziato il ruolo delle aree prefrontali nel trattenere informazioni, oltre che nell'aggiornare informazioni passate; pertanto si ritiene che queste regioni siano ampiamente interessate nella malattia schizofrenica. I processi psicologici anomali possono essere, infatti, correlati a sottostanti sistemi cerebrali, sia essi definiti in termini funzionali che anatomofisiologici. Centrali nella neurofisiologia della schizofrenia sono l'alterazione della porzione ventrolaterale della corteccia prefrontale, deputata al mantenimento delle informazioni immagazzinate, e la compromissione dell'area dorsolaterale, coinvolta nella selezione di tali informazioni. Nella porzione mediale del lobo prefrontale è localizzata la corteccia cingolata anteriore, funzionalmente distinguibile in due regioni: quella rostrale, deputata all'elaborazione delle emozioni e quella caudale, implicata nelle performance cognitive e motorie. L'area cingolata anteriore risulta, per altro, connessa ad altre aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione delle

emozioni, nella regolazione dei processi decisionali, nella pianificazione del comportamento e nella modulazione dell'umore. I pazienti ad alto rischio clinico e genetico affetti da schizofrenia, già durante la fase prodromica della malattia, mostrano spesso una riduzione del volume della sostanza grigia e alterazioni a carico della corteccia cingolata anteriore e dell'insula.

Quest'area presenta importanti connessioni con diverse regioni della corteccia, ma soprattutto con il sistema limbico. Potrebbero essere proprio delle alterazioni a tale livello a determinare delle compromissioni nella processazione di stimoli emozionali e sensoriali e nella rappresentazione del sé, contribuendo anche alla determinazione di fenomeni dispercettivi caratteristici della schizofrenia. Alterazioni strutturali e funzionali sono riscontrabili anche nell'ippocampo e nei gangli della base; dato il ruolo che l'ippocampo riveste nella capacità di apprendere, conservare e recuperare informazioni, e tenuto conto del coinvolgimento dei nuclei della base nella flessibilità cognitiva, nella memoria di lavoro e nella pianificazione, risulta chiaro come una loro compromissione abbia delle ripercussioni in termini di funzionamento cognitivo. All'esito di un acceso dibattito in merito alla natura funzionale o organica della malattia, la schizofrenia è attualmente considerata dalla maggior parte degli studiosi un disturbo neurobiologico accompagnato da deficit cognitivi.

Già nel 1971, la schizofrenia venne definita da Kraepelin "*dementia praecox*", in riferimento al deterioramento intellettuale e a quello della personalità, che caratterizzano il paziente affetto da psicosi. Nel suo *Textbook of psychiatry*, Kraepelin sostenne la possibilità che il disturbo schizofrenico avesse un'eziologia biologica oltre che psicosociale, in associazione a una predisposizione genetica e a possibili lesioni prenatali. Sebbene la malattia schizofrenica sia caratterizzata da un ampio ventaglio di deficit cognitivi, secondo molti Autori è il deficit di attenzione a costituire la principale alterazione del funzionamento neurocognitivo. La letteratura annovera una cospicua quantità di studi con l'obiettivo di analizzare i deficit cognitivi in soggetti con schizofrenia. Come descritto in *Neuropsychology Review* (2005): «113 studi (4365 pazienti e 3429 controlli) sono stati combinati in una meta-analisi focalizzata su cinque domini cognitivi: IQ, memoria, linguaggio, funzioni esecutive e attenzione. [...] In tutti i cinque domini cognitivi, le analisi hanno indicato una tendenza importante nei pazienti a ottenere delle performance più scarse rispetto ai controlli sani». (14)

Si tratta di un'analisi basata su centinaia di studi, pubblicati tra il 1990 e il 2003, che hanno esaminato e valutato le compromissioni neurocognitive dei pazienti affetti da schizofrenia, i quali hanno effettivamente ottenuto dei punteggi inferiori rispetto ai soggetti sani. Fra i molti

studiosi, in particolare Christopher Frith, nel suo lavoro svolto presso la Divisione Psichiatrica del Centro di Ricerca Clinica del Northwick Park Hospital, ha raccolto dati e osservazioni per 15 anni, elaborando poi un modello atto a interpretare i sintomi e i segni neurologici associati alla schizofrenia. (15) Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici sono stati effettuati su pazienti trattati con antipsicotici; pertanto, rimane poco chiaro se la compromissione cognitiva esista anche in assenza di terapia medica. A tal proposito, è stata condotta una meta-analisi, riguardo i deficit cognitivi, su pazienti farmaco-naïve con diagnosi di schizofrenia. I test a cui i soggetti sono stati sottoposti hanno valutato cinque dei sette domini cognitivi della batteria MATRICS: memoria verbale, velocità di processazione, memoria di lavoro, attenzione e memoria visiva. *«I risultati mostrano che i pazienti ottengono performance peggiori rispetto ai controlli sani, in tutti i domini cognitivi, con deficit da moderati a gravi. La memoria verbale, la velocità di processazione e la memoria di lavoro sono i tre domini in cui la compromissione è maggiore.»* (16) La meta-analisi in questione conferma l'esistenza di una compromissione cognitiva significativa negli stadi iniziali della malattia schizofrenica, anche in soggetti non sottoposti a terapia antipsicotica.

1.2.1. Capacità intellettive globali

L'intelligenza può essere considerata una funzione cognitiva globale che, nella maggior parte dei soggetti affetti da schizofrenia, risulta essere ridotta, soprattutto per quanto riguarda il QI di performance. Il rischio di ammalarsi di schizofrenia è maggiore in persone con basso QI; tuttavia, una compromissione delle capacità intellettive globali non è una caratteristica universale che riguarda tutti i soggetti con la patologia. La Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) è il test comunemente utilizzato per la valutazione del livello intellettivo-cognitivo nell'adulto; questo test valuta il QI di un individuo sulla base del confronto delle performance di quest'ultimo con il punteggio medio ottenuto da membri di pari età. La WAIS-R, versione comunemente utilizzata, si compone di 11 sottoscale: 6 verbali (informazione, memoria di cifre, vocabolario, ragionamento aritmetico, comprensione, analogie) e 5 di performance (completamento di figure, riordinamento di storie figurate, disegno con cubi, ricostruzione di figure, associazione di simboli a numeri). Da tale valutazione è possibile ricavare un QI-Verbale, un QI-Performance e un QI-Totale. Il QI medio di soggetti che hanno poi sviluppato la schizofrenia risulta essere ridotto, rispetto ai controlli sani, già anni prima dell'esordio della malattia psicotica. L'identificazione dei deficit intellettivi in soggetti che svilupperanno in seguito la schizofrenia rappresenta uno dei punti cardine per la valutazione della progressione della malattia. La più accurata stima

della funzione cognitiva che precede la patologia può essere ottenuta attraverso studi longitudinali basati sulla popolazione, che sono più rappresentativi e che sono meno soggetti a errori di selezione rispetto ad altri studi.

Prendiamo in esame un'analisi sistematica e una meta-analisi riguardanti studi, basati sulla popolazione, che valutano l'intelligenza dei soggetti prima dell'esordio schizofrenico. «È emerso che il rischio di sviluppare la schizofrenia per soggetti con *QI* compreso tra 70 e 85 è più del doppio rispetto alla popolazione generale (*QI* medio compreso tra 100 e 115); il rischio è quasi cinque volte maggiore per soggetti con *QI* inferiore a 70. Al contrario, individui con *QI* maggiore (115-130) presentano una riduzione del rischio di malattia.» (17)

La presente meta-analisi ha valutato 4396 casi e 745720 controlli, confermando la presenza di un deficit intellettivo pari a circa 0.4 deviazioni standard rispetto alla popolazione generale, in soggetti che avrebbero, in seguito, sviluppato la malattia schizofrenica. Questi studi hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione lineare tra quoziente intellettivo e schizofrenia, sottolineando l'importanza di intervenire potenziando le capacità cognitive del soggetto al fine di migliorare la sintomatologia schizofrenica, oltre che rallentare la progressione della malattia. È stato dimostrato, inoltre, che il deficit intellettivo è maggiore negli individui con esordio precoce di malattia. Di contro, una letteratura a dimostrazione del fatto che un sottogruppo di pazienti con “alto funzionamento cognitivo” mostri abilità intellettive preservate, è sempre più consistente. A tal proposito, valutiamo uno studio, il cui maggiore obiettivo è stato quello di identificare sottogruppi di pazienti affetti da schizofrenia con capacità intellettive preservate (N=45), deteriorate (N=47) e compromesse (N=17), al fine di comprendere se questi sottogruppi differiscono in abilità cognitive specifiche o, in generale, nella velocità di processamento cognitivo.

«I pazienti con *QI* medio, senza evidenze di declino cognitivo, hanno mostrato performance migliori nelle funzioni cognitive in rapporto al sottogruppo di pazienti con compromissione e deterioramento intellettivi.» (18) Queste analisi suggeriscono che i pazienti con scarso funzionamento cognitivo avranno difficoltà maggiori, rispetto ai pazienti più performanti in fase premorbosa, nel beneficiare di interventi riabilitativi.

1.2.2. Attenzione

È una funzione psichica che consente la focalizzazione volontaria o passiva della coscienza del soggetto verso un determinato stimolo; questa attività cognitiva regola i processi mentali filtrando e selezionando le informazioni provenienti dal mondo circostante, al fine di organizzare una risposta adeguata. Viene distinta in: identificazione di stimoli rilevanti

nell'ambiente (vigilanza), capacità di selezionare un particolare stimolo, ignorando stimoli non pertinenti (attenzione selettiva), capacità di mantenere il focus attentivo per un tempo prolungato (attenzione sostenuta) e capacità di dividere le risorse dell'attenzione tra i diversi messaggi simultanei (attenzione divisa). Queste categorie di attenzioni sono correlate alla working memory, in quanto i meccanismi di selezione degli input sono necessari per il controllo del trasferimento dell'informazione alla memoria di lavoro e perché quest'ultima correla strettamente con le funzioni esecutive. Nell'ambito della selezione dell'input è importante distinguere tra il controllo della selezione (il processo che rivolge l'attenzione agli input interessanti) e l'incremento della selezione (il processo che enfatizza gli input rilevanti e che sopprime quelli irrilevanti). *«Evidenze correnti suggeriscono che la schizofrenia determini un impoverimento significativo nel controllo della selezione ma che, nell'ambito dell'incremento della selezione, la malattia non provochi un deficit o che il deficit causato sia minimo.»* (19) Pertanto, è bene che un controllo dell'attenzione rappresenti un target prioritario per la ricerca di un adeguato trattamento della malattia. Per la valutazione dell'attenzione sostenuta è possibile ricorrere al Continuous Performance Test (CPT), di cui distinguiamo una versione *Visual*, costituita dalla presentazione di stimoli su un monitor e una versione *Auditory*. Quest'ultima prevede che un esaminatore legga ad alta voce le lettere dell'alfabeto e viene richiesto al paziente di rispondere unicamente a stimoli target.(20)

Recenti ricerche neuropsicologiche suggeriscono che molti dei processi attenzionali siano deteriorati a qualche livello nel paziente affetto da schizofrenia. *«I pazienti presentano documentati deficit nei processi definiti quali abitudine e orientamento [...]»*. (21) È stato, infatti, osservato come alcuni soggetti presentino una particolare lentezza nell'abituarsi agli stimoli, continuando a mostrare una qualche reazione alla ripetuta presentazione di uno stesso stimolo. Altri pazienti, al contrario, hanno mostrato un'abitudine eccessivamente rapida. Inoltre, *«nei pazienti affetti da schizofrenia il tempo di reazione è più lungo di quello riscontrato nei controlli relativamente a tutte le modalità sensoriali, ed evidenzia un'incapacità nel mantenere uno stato di prontezza nel rispondere agli stimoli in arrivo»*. (21)

Nelle valutazioni relative ai tempi di risposta sono emersi dei deficit della prontezza, così come, anche le osservazioni riguardanti l'attenzione sostenuta hanno mostrato la presenza di una compromissione, sia durante le fasi attive della malattia, sia durante quelle di remissione. Uno studio condotto da Orellana et al. ha comparato l'attenzione in un gruppo di pazienti con primo episodio psicotico con un gruppo di soggetti sani, attraverso l'utilizzo di

un Attention Network Test. Si tratta di una procedura standard che stima lo stato funzionale di tre circuiti neurali, valutando l'efficienza di tre differenti aspetti dell'attenzione: l'allerta, l'orientamento e l'attenzione esecutiva. (22) Sono stati presi in esame 22 pazienti con primo episodio schizofrenico, di età compresa tra i 17 e i 29 anni, con una storia recente di episodio psicotico singolo trattato con antipsicotici atipici, e 20 soggetti sani (utilizzati come gruppo di controllo) con una corrispondenza in termini di età, sesso e livello di istruzione rispetto al primo gruppo di pazienti selezionati. L'efficienza dei circuiti di allerta, orientamento ed esecuzione sono stati valutati misurando il tempo di reazione. *«Soltanto il gruppo di controllo ha dimostrato una significativa efficienza nell'ambito dell'attenzione esecutiva, rispetto ai pazienti con storia di recente primo episodio psicotico».* (22)

In definitiva, lo studio in questione ha dato dimostrazione del fatto che i pazienti con primo episodio di schizofrenia hanno una compromissione dell'attenzione esecutiva, ma non dell'attenzione di allerta o di orientamento, suggerendo che il deficit riscontrato possa rappresentare uno tra i primi impoverimenti cognitivi nel paziente affetto da psicosi. Uno studio spagnolo del 2012 ha valutato la compromissione dell'attenzione in pazienti affetti da schizofrenia e ha analizzato le conseguenze in termini clinici dei deficit riscontrati. 40 pazienti schizofrenici e 40 soggetti sani, che rappresentano il gruppo di controllo, sono stati sottoposti al Conners Continuous Performance Test; i risultati hanno mostrato una correlazione tra il grado di compromissione dell'attenzione e le ripercussioni in termini clinici. *«I pazienti affetti dalla malattia hanno ottenuto performance significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo, in relazione alla capacità di focalizzare l'attenzione. [...] È stata, inoltre, osservata una relazione tra la gravità del deficit e il funzionamento globale e la performance cognitiva generale.»* (23)

La compromissione dell'attenzione nella schizofrenia coinvolge primariamente la difficoltà nel focalizzare l'attenzione. Di contro, l'attenzione sostenuta e la vigilanza sembrano essere solo una conseguenza secondaria del deficit di focalizzazione. È importante sottolineare che le alterazioni dell'attenzione potrebbero avere un ruolo nel rendere difficoltosa l'elaborazione di diverse informazioni e che tali compromissioni hanno inevitabilmente un impatto sul funzionamento globale, potendo inficiare semplici attività quotidiane, fino a compromettere la capacità di comunicazione e di acquisizione di nuove competenze.

1.2.3. Memoria

L'alterazione della memoria nella schizofrenia è stata oggetto di numerose osservazioni cliniche, in accordo al ruolo centrale che questa funzione cognitiva gioca nell'elaborazione

dell'informazione. Parlando di memoria si fa riferimento alla capacità di riattivare, in maniera parziale o totale, veridica o erronea, gli avvenimenti del passato; ma, compito della memoria, è anche quello di produrre nuove conoscenze, schemi e modalità interpretative per un'analisi costante e dinamica del mondo esterno.(24)

La memoria viene classicamente distinta in memoria a breve e a lungo termine. La prima è rappresentata dal ricordo di informazioni che, appena presentate, devono essere rievocate immediatamente; nel secondo caso si fa riferimento, invece, al recupero di informazioni acquisite da molto tempo e che non presentano la precisione e l'accuratezza del contenuto della memoria a breve termine. Pertanto, la memoria a lungo termine ha mostrato la capacità di contenere informazioni con contenuto estremamente vario, per intervalli di tempo molto lunghi, a volte anche per sempre.

Sulla base del contenuto, nel contesto della memoria a lungo termine, è possibile distinguere una memoria episodica, che riguarda avvenimenti con una collocazione nel tempo e nello spazio, di cui il soggetto stesso ha fatto esperienza, una memoria semantica, non legata a particolari situazioni ma relativa a conoscenze acquisite nel corso della vita. Se il contenuto dell'informazione episodica è riguardante aspetti personali della vita del soggetto, si parla di memoria autobiografica, che può anche riferirsi a progetti futuri (memoria prospettica). Con memoria procedurale si intende, invece, l'acquisizione di conoscenze relative ad aspetti procedurali, come allacciare le scarpe o guidare una macchina. La memoria a breve termine viene più correttamente definita come memoria di lavoro (working memory). Questi aspetti sono attualmente misurabili attraverso l'utilizzo di strumenti standardizzati che vanno dai test che misurano l'acquisizione di parole o di un breve racconto, ai test che valutano la capacità di recupero, sia immediato che differito, di tali acquisizioni, fino ai test relativi alle capacità di denominazioni e di calcoli. Una review di Cirillo e Siedman (2003) identifica la memoria come uno degli ambiti maggiormente alterati nella malattia schizofrenica. *«Abbiamo concluso che la memoria dichiarativa è significativamente compromessa nella schizofrenia [...]. La memoria verbale dichiarativa è tra i domini cognitivi più danneggiati, insieme all'attenzione e alle funzioni esecutive.»* (25)

Pare che questi deficit siano presenti sin dall'esordio e che possano essere riscontrati anche in parenti non affetti. Numerosi studi dimostrano che la compromissione della memoria dichiarativa possa essere attribuita ad alterazioni nella fase di immagazzinamento dell'informazione piuttosto che in quella di recupero. I pazienti affetti da schizofrenia hanno importanti deficit anche nella memoria episodica che compromettono gravemente la qualità della vita e l'outcome funzionale del soggetto. Vi sono importanti evidenze a dimostrazione

del fatto che sia i pazienti affetti da schizofrenia al primo episodio, sia i pazienti cronici hanno delle performance di apprendimento verbale e di memoria ridotte rispetto al gruppo sano di controllo. In particolare, uno studio condotto in Australia su 32 pazienti schizofrenici e 28 pazienti borderline ha valutato le capacità di recupero e di riconoscimento semantico: i pazienti affetti dalla malattia hanno ottenuto delle performance carenti nel recupero semantico rispetto ai controlli sani. Al contrario, i pazienti borderline non hanno mostrato un impoverimento significativo.

In relazione al riconoscimento semantico, invece, entrambi i gruppi hanno ottenuto performance simili, con particolare difficoltà nell'identificazione del significato corretto di vocaboli in presenza di alternative. (26) È evidente come il deterioramento cognitivo, anche in termini di capacità mnesiche, nella malattia schizofrenica sia importante non solo in rapporto alla popolazione generale sana ma anche rispetto a soggetti con disturbi di altro genere, nel caso particolare rispetto a pazienti borderline. Una review pubblicata nel 2008 da Ranganath et al. (27) fornisce un'analisi del contributo che le neuroscienze cognitive hanno fornito nel comprendere i meccanismi di base utili nella descrizione della costituzione della memoria episodica. Questa rappresenta, pertanto, una importante base di partenza per le ricerche future.

La memoria di lavoro, dizione che ha sostituito quella di memoria a breve termine, è rappresentata dalla capacità di mantenere in memoria, per un tempo limitato, una quota di informazioni che non richiedano una manipolazione attiva da parte del soggetto. È una memoria che supporta i processi del pensiero umano, fornendo un'interfaccia tra la percezione, la memoria a lungo termine e l'azione. In accordo con il modello di Baddeley (1986), la working memory è suddivisibile in tre componenti: un taccuino visuo-spaziale che mantiene in memoria informazioni spaziali, un ciclo fonologico finalizzato alla memorizzazione di informazioni verbali, e una componente esecutiva centrale che supervisiona e coordina gli altri due sistemi. Secondo uno studio di Karlsgodt (2011), nel dominio spaziale i pazienti affetti da schizofrenia presentano una difficoltà maggiore nel riconoscimento di un luogo già dopo un brevissimo intervallo di tempo, oltre a essere più facilmente distraibili nel tempo rispetto ai soggetti sani. Questi dati hanno mostrato che la malattia schizofrenica è in grado di determinare un deficit non solo nella codifica, ma anche nel mantenimento delle informazioni. Una meta-analisi condotta da Forbes nel 2009 ha reso evidente che nei soggetti affetti da schizofrenia sarebbero, in realtà, presenti delle compromissioni nell'ambito di tutte le componenti della memoria di lavoro, senza particolari differenze. (20) Chiaramente, la memoria di lavoro rappresenta la base per tutte le forme di

apprendimento, incluso il linguaggio. Una compromissione della stessa si estrinseca, pertanto, in una cascata di difficoltà in tutti gli aspetti delle performance cognitive con importanti risvolti a livello sociale; un individuo con tale deficit non di rado si esprime con un eloquio infarcito di libere associazioni e di deragliamenti. (28) Alcuni studi hanno valutato la working memory in pazienti affetti da schizofrenia. I paradigmi per lo studio della memoria di lavoro comprendono i Delayed Response Tasks, in cui al soggetto vengono dapprima presentati gli stimoli da ricordare, in un secondo momento viene fatto eseguire, durante un intervallo di alcuni secondi, un esercizio distraente ed infine gli viene chiesto di riconoscere e rievocare gli stimoli precedenti. I pazienti affetti da schizofrenia presentano una prestazione più scadente dei controlli sani, sia con le versioni verbali che con quelle visuo-spaziali di questo test. (21) Attraverso l'uso dei Delayed Response Tasks è stato confermato che i pazienti affetti dalla malattia mostrano una consistente alterazione nella performance, riguardante sia le capacità spaziali che quelle visive.

1.2.4. Funzioni esecutive

Si tratta di un insieme di processi cognitivi essenziali per controllare e regolare funzioni mentali più complesse; il termine controllo cognitivo è spesso usato per descrivere le capacità esecutive che enfatizzano le componenti regolatorie del processamento dell'informazione. Le funzioni esecutive che vengono normalmente analizzate sono: la capacità di iniziare 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, la flessibilità cognitiva e il controllo inibitorio. Questi comportamenti complessi sono mediati dalla corteccia prefrontale e sono modulati da input dopaminergici, noradrenergici, serotoninergici e colinergici. *«L'abilità di questi sistemi neurotrasmettitoriali nella modulazione delle funzioni esecutive consente l'adattamento del comportamento cognitivo in risposta alle modifiche ambientali.»*(29)

Cambiamenti in questi sistemi hanno un impatto severo sulle capacità esecutive. Disfunzioni a carico della corteccia prefrontale sono documentate frequentemente in soggetti affetti da schizofrenia; la compromissione delle funzioni esecutive rappresenta, infatti, il maggior deficit osservato in questa categoria di pazienti. (30)

Deficit a carico delle funzioni esecutive sono strettamente correlati ai sintomi negativi, come appiattimento affettivo e alogia. Diversi studi hanno, inoltre, reso evidente come lo scarso insight di malattia sia correlato alla disabilità esecutiva, piuttosto che agli altri deficit

cognitivi del soggetto affetto da schizofrenia. Le funzioni esecutive influiscono sui risultati relativi al percorso terapeutico, in quanto una loro compromissione si è dimostrata in grado di determinare una minore aderenza alla terapia e una più lunga degenza ospedaliera. (20)

Alcuni disordini motori possono essere evidenziati solo in determinate condizioni di esame, in particolare, quando al paziente viene chiesto di eseguire un movimento; si tratta, dunque, di disordini del movimento volontario che vengono indicati con il termine di aprassie. L'aprassia può essere classificata sulla base del tipo di attività perturbata (uso di oggetti, sequenze motorie complesse, imitazione di gesti) e sulla base del livello del processo di elaborazione che viene ad essere interessato.

Distinguiamo, quindi, un'aprassia ideomotoria, in cui il paziente non è in grado di mettere in atto la sequenza motoria corrispondente al programma motorio, e un'aprassia ideativa, in cui il soggetto non è neanche in grado di rappresentare mentalmente il gesto da compiere. In particolare, l'aprassia può essere messa in evidenza nel contesto dell'esecuzione di prove di imitazione, che il paziente non riuscirà a compiere correttamente. Si può, inoltre, chiedere al soggetto di mostrare le modalità d'uso di oggetti comuni. Nell'ambito di questi test finalizzati alla valutazione di eventuali aprassie, è possibile che il paziente affetto da schizofrenia mostri errori di perseverazione, caratterizzati dall'impossibilità di compiere il movimento, poiché persevera nella produzione di un elemento del gesto, oppure è comune che il soggetto ometta completamente di riprodurre una parte del movimento o che ne sostituisca un gesto. È possibile ancora riscontrare degli errori di sequenza o, non è raro, che il paziente mostri un atteggiamento di perplessità rispetto agli oggetti che ha di fronte o che esegua l'azione appropriata ma in maniera visibilmente goffa, in relazione a una difficoltà nel controllo dei movimenti fini delle dita; si parla, in questo caso, di maldestrezza.

Dal momento che molto spesso l'azione che il soggetto deve mettere in atto viene richiesta verbalmente, è necessario che il paziente, oltre alla capacità di pianificare ed eseguire il movimento, posseda la capacità di decodificare il messaggio linguistico; è necessario, dunque, sottolineare che aprassia e afasia sono spesso concomitanti, per cui l'errore nell'esecuzione del gesto può essere giustificata da una errata interpretazione della richiesta verbale. Il deficit principale di questi pazienti sarebbe caratterizzato da un'incapacità di simbolizzazione, astrazione e concettualizzazione. (24) Il test più comunemente utilizzato per lo studio delle funzioni esecutive è il test di categorizzazione con criteri variabili, chiamato anche Wisconsin Card Sorting Test (WCST). È un test che richiede l'appaiamento di carte colorate in cui sono rappresentate figure diverse per forma, numero e colore; questi cartoncini vengono mostrati ai pazienti uno alla volta e viene chiesto loro di disporli in pile

secondo un criterio da scoprire per prove ed errori. L'unica informazione fornita dall'esaminatore è se l'appaiamento è corretto o meno. Senza preavviso, l'esaminatore può cambiare il criterio di appaiamento ed è proprio in questa modifica che il paziente affetto da schizofrenia troverà difficoltà, perché nella risoluzione del problema tende ad applicare il primo criterio appreso, anche se risultato sbagliato.

Secondo Glahn, gli errori riscontrati al WCST andrebbero ricondotti all'incapacità da parte dei pazienti di mantenere informazioni oltre un piccolo intervallo di tempo, prima che l'informazione venga utilizzata per operazioni cognitive più complesse. (31)

Si tratta di una risposta carente del paziente affetto da schizofrenia, a causa di una compromissione della flessibilità cognitiva. Pare che la perseverazione rappresenti, pertanto, una delle cause principali del fallimento nell'esecuzione dei compiti e tali perseverazioni riguardano contemporaneamente tutti i processi cognitivi, ad esempio la strategia cognitiva, il recupero dell'informazione dalla memoria semantica e anche le operazioni motorie elementari. (24) Deficit simili sono riscontrati, inoltre, nell'analisi della fluenza verbale: «*I pazienti schizofrenici mostrano delle performance peggiori rispetto ai controlli sani, nell'ambito di Test della Fluenza Verbale*». (26) Per quello che concerne le funzioni esecutive prevalentemente in relazione alla pianificazione, il test comunemente utilizzato nella pratica clinica è quello della cosiddetta Torre di Londra, in cui due figure sono mostrate contemporaneamente al paziente. Ogni figura è composta da 3 palline di colori diversi infilate da 3 asticelle verticali; ogni colore si trova in una posizione diversa in ciascuna figura. Compito del paziente è quello di indicare il minor numero possibile di spostamenti affinché le palline della figura A siano disposte analogamente a quelle della figura B, in un tempo massimo di 20 secondi per ciascuna figura. Recentemente la valutazione e la quantificazione degli errori viene effettuata attraverso l'uso di sofisticati metodi di analisi del movimento, che prevedono l'impiego di sistemi computerizzati, dotati della capacità di elaborare le informazioni provenienti da particolari telecamere in grado di captare segnali luminosi a partenza da differenti punti dell'arto del soggetto in esame. Attraverso l'utilizzo di questo sistema è possibile studiare le varie componenti del movimento, le traiettorie, la velocità di esecuzione, e soprattutto, è possibile mettere in evidenza le differenze presenti tra soggetti normali e soggetti aprassici nell'ambito della programmazione fine dei gesti. (24)

I pazienti affetti da schizofrenia tendono, inoltre, a essere lenti nell'iniziare i movimenti; le difficoltà maggiori sono, però, riscontrabili nel monitoraggio delle proprie azioni e nella correzione di eventuali errori commessi. Questa compromissione potrebbe essere

riconducibile a un deficit della preparazione dell'esecuzione e del monitoraggio della risposta. Sono state condotte delle meta- analisi su studi pubblicati che esaminavano le funzioni cognitive e motorie in soggetti di 16 anni di età o più giovani che hanno, in seguito, sviluppato la schizofrenia o un disordine dello spettro schizofrenico e soggetti che non hanno sviluppato alcuna alterazione patologica. Dalle meta-analisi in questione è emerso che gli individui che avrebbero poi sviluppato la schizofrenia mostravano deficit significativi del QI e delle funzioni motorie. (32) I risultati ottenuti hanno, pertanto, dimostrato che una compromissione delle funzioni intellettive e di quelle motorie precede l'esordio della malattia schizofrenica.

1.2.5. Linguaggio

È un sistema di comunicazione attraverso cui è possibile trasferire informazioni e conoscenze da un soggetto, che trasmette dei significati, a un altro, attraverso dei segnali che vanno interpretati dall'individuo ricevente. Sia colui che trasmette il messaggio, sia colui che lo riceve, devono essere in grado di estrarre dei significati dai comportamenti. La disorganizzazione del linguaggio è un importante indicatore clinico di psicosi acuta, anche se la patogenesi e il decorso della compromissione non sono ancora del tutto chiari. Una review, pubblicata nel Novembre 2014, riporta i dati estrapolati da uno studio prospettico della durata di un anno, che ha valutato la disorganizzazione del linguaggio in 60 pazienti con primo episodio schizofrenico.

È stato evidenziato il ruolo della funzione esecutiva come predittore di un disordine formale del pensiero con insorgenza un anno dopo l'esordio della malattia. (33) Nel soggetto affetto da schizofrenia, in generale, il linguaggio, piuttosto che un'alterazione di una funzione isolata, rappresenta il risultato di un disturbo del pensiero. In altre parole, le compromissioni delle principali funzioni cognitive sembrano avere un impatto considerevole sulla capacità di usare il linguaggio in maniera appropriata. Alla base della compromissione del linguaggio vi è un disordine formale del pensiero, che rappresenta uno dei criteri diagnostici della schizofrenia, in accordo con il DSM-5.

La schizofrenia comporta la perdita di associazioni; la malattia determina lo sviluppo di un processo psicopatologico che "attacca" principalmente le associazioni logiche. Il linguaggio di un soggetto schizofrenico appare, dunque, strutturato sulla base di processi mentali privi di un'organizzazione controllata. *«Il pensiero appare autistico; è come guidato da una contiguità fortuita o da correlazioni tra le idee parziali o inesistenti.»* (34) I primi studi sui disordini del linguaggio in soggetti affetti da schizofrenia hanno descritto delle somiglianze

tra questo disordine e l'afasia, affermando che, in corso di schizofrenia, si verificano episodi di afasia intermittente. Con il termine afasia si fa riferimento a un disturbo dei sistemi deputati alla comprensione e alla creazione del linguaggio, in conseguenza di un danno che determina una disfunzione di specifiche aree dell'encefalo. In un soggetto con afasia, pertanto, le rappresentazioni del pensiero non possono più essere tradotte in parole e in frasi; anche il processo opposto risulta essere compromesso. (24)

Tuttavia, l'evidenza che i pazienti affetti da schizofrenia presentano un declino cognitivo in parecchie aree ha fatto sì che la compromissione del linguaggio venisse interpretata come conseguenza di un deficit cognitivo, piuttosto che come problema primario. La distruzione del normale flusso del pensiero determinerà quella che viene definita "insalata di parole", tipica del paziente affetto da schizofrenia; è un discorso con contenuto bizzarro e neologismi, intrusioni associative che comportano deviazioni del discorso. (35)

I neologismi vengono creati in funzione della fonetica della lingua madre del soggetto, così che colui che ascolta sarà indotto a pensare che l'errore sia legato ad una propria errata percezione, piuttosto che a un errore di produzione da parte del paziente. Il paziente si esprimerà attraverso l'uso di parole che si susseguono in maniera del tutto casuale, rendendo impossibile la comunicazione.

1.3. Conseguenze funzionali della schizofrenia

I deficit cognitivi rappresentano la principale causa di disabilità nel funzionamento occupazionale, sociale ed economico del soggetto affetto da schizofrenia; si tratta, pertanto, di un importante target terapeutico. La compromissione del funzionamento sociale del paziente costituisce un aspetto centrale del quadro clinico della malattia; essa rientra, infatti, tra i criteri diagnostici per la schizofrenia del DSM-5. *«Fino a due terzi dei pazienti schizofrenici sono incapaci di seguire le regole sociali elementari, anche quando i sintomi psicotici sono in remissione, solo una minoranza di essi contrae matrimonio e meno di un terzo possiede un impiego».* (36) Sulla base dei dati di letteratura, è possibile riconoscere l'influenza dei diversi deficit neurocognitivi rispetto a specifiche aree del funzionamento psicosociale; in particolare, pare che la memoria verbale e l'attenzione siano predittori del funzionamento individuale in termini di funzionamento comunitario, problem solving sociale e capacità di acquisire nuove abilità. Compromissioni a carico della memoria di lavoro sarebbero, invece, correlate a deficit in campo occupazionale e nell'ambito della vita autonoma. (20)

Il paziente, in aggiunta, manifesta una compromissione della cura di sé e un outcome

scadente nell'ambito dei ruoli sociali. Si tratta di un soggetto che ha, in genere, perso le proprie amicizie e che ha difficoltà a instaurarne di nuove; questo potrebbe essere più marcato in soggetti con schizofrenia ad esordio precoce. Studi recenti sul funzionamento nella vita reale dei soggetti affetti da psicosi hanno evidenziato una correlazione tra funzionamento cognitivo e capacità funzionale (37), ma non sempre queste due variabili correlano in maniera diretta con il funzionamento nella vita reale.

Vi è, infatti, l'intervento di molte variabili come i sintomi negativi e la cognizione sociale che influenzano in maniera importante la relazione tra funzioni cognitive, capacità funzionale e funzionamento nella vita reale. La sintomatologia negativa potrebbe avere un ruolo nella componente motivazionale nell'esecuzione di normali attività della vita quotidiana. Uno studio condotto da Bowie et al. (2006) ha mostrato che i deficit cognitivi non influenzano direttamente la vita reale; piuttosto, essi correlano con la capacità funzionale del soggetto che, a sua volta, ha un impatto sulle abilità interpersonali, le attività comunitarie e la capacità lavorativa.

Tali evidenze identificano, pertanto, la capacità funzionale come mediatore tra i deficit cognitivi di base e le performance nella vita reale. (20) Sono stati anche studiati i rapporti esistenti tra cognizione sociale, in termini di capacità da parte del soggetto di percepire, interpretare ed elaborare gli stimoli sociali e il funzionamento nella vita reale ed è emerso che quanto più gravi sono i deficit nella cognizione sociale tanto più scadente è il funzionamento sociale e occupazionale. (38)

La cognizione sociale include quattro funzioni: l'elaborazione delle emozioni (riconoscimento, comprensione e gestione degli stati emozionali), la percezione sociale (comprensione di ruoli e regole), la teoria della mente (inferenza degli stati mentali altrui) e lo stile di attribuzione (tendenza ad attribuire le responsabilità degli eventi a se stessi o a circostanze esterne). L'identificazione e l'interpretazione delle emozioni permettono la regolazione delle stesse in maniera da adottare comportamenti adeguati; in questo contesto, il paziente affetto da schizofrenia presenta gravi compromissioni, specie nel riconoscimento di emozioni da espressioni facciali, ma anche in termini di consapevolezza e di verbalizzazione delle proprie emozioni (alessitimia). Queste difficoltà si ripercuotono inevitabilmente sul funzionamento sociale. La sensibilità sociale è necessaria per una comunicazione efficace tra individui; un'incapacità a interpretare correttamente le intenzioni dell'interlocutore, infatti, potrà determinare una risposta inappropriata tanto da interrompere, in alcuni casi, la relazione tra i due soggetti.

I soggetti con malattia schizofrenica presentano maggiori difficoltà nell'ambito della

percezione sociale, oltre che nel riconoscere i modelli relazionali. Questo avrà delle ripercussioni negative sulla regolazione e sul controllo del proprio comportamento in molti contesti di vita sociale. La teoria della mente fa riferimento all'intelligenza sociale rappresentata dall'abilità di comprendere le intenzioni e le credenze altrui, utili per elaborare capacità tattiche e strategie. Lo stile attribuzionale, infine, riguarda il modo in cui un individuo si spiega le cause del successo o dell'insuccesso di eventi sociali. (20)

Un contributo considerevole al funzionamento nella vita reale è senz'altro offerto da strategie di coping, dalla resilienza e da fattori relativi al contesto abitativo e occupazionale. Secondo il modello della "cognizione sociale", i deficit della schizofrenia riguardano prevalentemente *«la capacità di pensare e quindi agire in maniera adeguata nell'ambito delle interazioni sociali. La cognizione sociale è il prodotto dell'intelligenza sociale, cioè la capacità di comprendere, predire e rispondere in maniera appropriata ai pensieri, ai sentimenti e al verosimile comportamento di sé e degli altri in contesti sociali diversi e spesso non familiari»*. (21)

La cognizione sociale richiede tempi molto lunghi affinché possa svilupparsi e viene considerata come una intelligenza pratica in intimo rapporto con l'affettività. Infatti, *«un insuccesso in laboratorio non equivale a un insuccesso nella vita»*, (21) poiché gli stimoli forniti nelle prove di laboratorio sono privi di carica affettiva. Secondo il modello appena descritto, le funzioni neurocognitive rappresentano soltanto condizioni necessarie ma non sufficienti per lo sviluppo di una cognizione sociale adeguata, proprio a sottolineare la fondamentale importanza dell'affettività. In particolare, si è evidenziato come attenzione, velocità di elaborazione e memoria risultino spesso predittori del tasso di occupazione; la working memory sembra influenzare, invece, il funzionamento lavorativo.

L'aderenza terapeutica pare risentire negativamente dei deficit cognitivi, in particolare nell'ambito della working memory e della memoria verbale a lungo termine. Si è visto infine che, globalmente, una scarsa performance cognitiva incide sui costi della malattia schizofrenica, in quanto responsabile di un'alterazione del funzionamento sociale e di un aumento dei ricoveri ospedalieri. (20) Difficile è la valutazione del funzionamento del paziente nella vita reale, in relazione al fatto che i sintomi negativi possono rappresentare un ostacolo considerevole nella comunicazione con il paziente e che i deficit cognitivi possono limitare l'attendibilità delle informazioni fornite.

L'osservazione del paziente nella vita reale sarebbe la metodica di valutazione ideale ma l'introduzione dell'esaminatore nel contesto familiare e sociale, oltre a comportare tempi e costi eccessivamente elevati, andrebbe inevitabilmente ad alterarlo. Si rende necessario,

pertanto, l'utilizzo di test neuropsicologici che ci permettano di valutare il paziente sul piano cognitivo e di ottenere indicazioni utili alle decisioni terapeutiche. Individuare dei marker di vulnerabilità potrebbe essere di fondamentale importanza nella pianificazione di interventi precoci che potrebbero influire sul decorso della patologia e, in prospettiva, sull'efficacia dell'intervento terapeutico.

1.4. La metacognizione

Il termine è stato introdotto da Flavell (1979), intendendo per metacognizione una “conoscenza della conoscenza”; si tratta, cioè, della capacità di un soggetto di conoscere e di riconoscere le proprie abilità cognitive. È la consapevolezza del proprio funzionamento cognitivo, da cui scaturisce il controllo del relativo comportamento. La metacognizione è una funzione psicologica; è uno spettro di attività mentali che coinvolge la consapevolezza di pensare e la capacità di riconoscere i propri pensieri e sentimenti. Lysaker et al. hanno proposto una definizione che comprende quattro aspetti fondamentali:

- Auto-riflessione: la capacità di pensare ai propri pensieri e alle proprie emozioni;
- Comprensione della mente altrui: l'abilità di pensare ai pensieri e alle emozioni altrui;
- Decentramento: la capacità di comprendere che non si è il centro del mondo e che la vita delle persone continua anche in nostra assenza;
- Padronanza: l'abilità del soggetto di utilizzare i tre elementi precedenti per definire i problemi psicologici e per relazionarsi adeguatamente con essi.

La metacognizione, in questa definizione, fa riferimento a uno spettro di attività che implica, da parte dell'individuo, la capacità di “pensare di pensare”. Le abilità metacognitive possono essere considerate un elemento di centrale importanza nelle performance della vita quotidiana: *«le capacità metacognitive efficienti sono importanti quanto e forse più delle abilità cognitive utilizzate per la soluzione di problemi concreti»*. (39)

Esse consentono, infatti, di strutturare le capacità necessarie per sviluppare connessioni con la famiglia, con gli amici e con una comunità più estesa.

«La nostra percezione del proprio essere è determinata da come teniamo insieme ciò che pensiamo su noi stessi. Il comprendere noi stessi richiede spesso una narrativa integrata che include delle rappresentazioni di complessi e contraddittori stati del proprio essere. Il nostro comprendere gli altri spesso richiede che noi abbiamo un'idea complessa di questi altri [...]». (40)

La metacognizione è, dunque, correlata a un costrutto di mentalizzazione. Alcuni studi hanno evidenziato l'impatto che le abilità metacognitive hanno rispetto al funzionamento nel

mondo reale. L'esperienza allucinatoria, per esempio, vede un'influenza importante esercitata dalla componente metacognitiva: *«credenze metacognitive sull'udire voci influenzano significativamente le conseguenze emotive e comportamentali»*. (39) La padronanza della metacognizione è correlata a una migliore cognizione sociale e a una maggiore consapevolezza; essa media, inoltre, l'impatto dei deficit neurocognitivi rispetto al funzionamento sociale. Recenti ricerche hanno evidenziato la presenza di una correlazione tra deficit nella metacognizione e la componente sintomatologica, in termini di qualità della vita. Sono state utilizzate delle scale di valutazione, come la Metacognition Assessment Scale (MAS). Questa, in particolare, analizza la narrazione di sé e della propria patologia da parte del paziente e ne valuta la consapevolezza. (41) Recenti studi che fanno uso della MAS hanno contribuito a confermare che molti soggetti affetti da schizofrenia hanno difficoltà a percepire e a interpretare i propri e gli altrui stati d'animo. I punteggi MAS ottenuti in soggetti con primo episodio psicotico e in soggetti con diagnosi di schizofrenia sono risultati significativamente inferiori rispetto a gruppi di controllo sani. Studi successivi hanno mostrato, inoltre, una corrispondenza tra livelli più bassi di metacognizione e più severi sintomi negativi: i punteggi ottenuti al MAS test sono predittori della gravità dei futuri sintomi negativi.(40)

Inoltre, le capacità neurocognitive e quelle metacognitive sono strettamente correlate: *«alcune evidenze mostrano che migliori abilità metacognitive sono associate a migliori performance ai test di memoria verbale e visiva, intelligenza, funzioni esecutive e capacità di apprendimento»*. (39) Possiamo, dunque, presupporre che il corretto funzionamento metacognitivo sia dipendente da quello neurocognitivo. Una revisione sistematica condotta da Aleman et al. (2006) che ha valutato 35 studi, per un totale di 2345 con diagnosi di psicosi, ha evidenziato una significativa correlazione tra il funzionamento cognitivo e il livello di insight, con una consapevolezza minore nei soggetti con una più importante compromissione delle funzioni cognitive. Molto importante è, inoltre, lo studio di Keshavan et al. (2004) condotto su pazienti al primo episodio di malattia; sono stati presi in esame 535 pazienti con diagnosi di schizofrenia o dello spettro schizofrenico e sono stati valutati dal punto di vista neuropsicologico e metacognitivo. Anche in questo caso, è emersa una importante correlazione di tipo lineare tra compromissione cognitiva e scarso insight. (20)

Ricerche suggeriscono che la maggior parte dei soggetti affetti da schizofrenia con deficit importanti nella capacità di integrare informazioni in idee complesse, riguardanti se stessi e gli altri, avranno un funzionamento psicosociale carente, indipendentemente dai sintomi o dai deficit neurocognitivi. Si tratta di un presupposto importante, utile nell'approccio alla riabilitazione neurocognitiva. *«La compromissione metacognitiva è associata a una scadente alleanza terapeutica. [...] In relazione a questo assunto, è stato ipotizzato che un miglioramento della metacognizione potrebbe determinare un miglioramento del funzionamento nella vita quotidiana»*. (42)

Per tale ragione, la metacognizione rappresenta un obiettivo da perseguire nel trattamento di soggetti con disturbi psicotici. Uno studio approvato nel Novembre del 2013 ha avuto come

obiettivo primario la dimostrazione dell'efficacia della Metacognitive Reflection and Insight Therapy (*MERIT*) nel miglioramento della metacognizione. Un trial controllato randomizzato ha preso in esame un gruppo di pazienti trattati con *MERIT* e un secondo gruppo di controllo, ricevente un trattamento standard. La psicoterapia individuale (*MERIT*) agisce al fine di stimolare i quattro aspetti della metacognizione ed è strutturata in sessioni individuali di 40-45 minuti ciascuna, in cui il terapeuta induce il paziente a narrare una storia personale. Il terapeuta avrà il compito di registrare informazioni inerenti la capacità del paziente di pensare ai propri pensieri (consapevolezza), di descrivere e di comprendere i propri e gli altrui pensieri e sentimenti. «*MERIT ha lo scopo di accrescere i processi metacognitivi attraverso una costante riflessione a proposito delle relazioni interpersonali*».

(42) Il trial in questione ha mostrato dei risultati promettenti; questa terapia può costituire un utile supporto in pazienti affetti da malattia schizofrenica.

CAPITOLO 2

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA NELLE PSICOSI

2.1. Tecniche di riabilitazione cognitiva: strategie e obiettivi

Il trattamento dell'impovertimento cognitivo ha assunto un ruolo importante nella terapia della malattia schizofrenica, in funzione del fatto che i deficit cognitivi sono strettamente correlati alla disabilità funzionale che caratterizza la psicosi, soprattutto in termini di autonomia e di relazione sociale; come sottolinea Gold (2004) «*la compromissione cognitiva nella schizofrenia è un target attrattivo per l'intervento terapeutico*». (43) Aiutare i pazienti affetti da schizofrenia a ottenere un impiego competitivo è la chiave per il miglioramento della loro qualità di vita, oltre che uno strumento per agevolare il loro recupero. (44) Con il termine "rimedio" si fa riferimento al tentativo di correggere un'alterazione di base; questo intervento può consistere nello sviluppo di nuove capacità che possano sostituire o compensare quelle perdute, nel risanamento di meccanismi alterati e/o nella facilitazione di un percorso di ripresa che avverrebbe in ogni caso. Il rimedio cognitivo è, dunque, una tipologia di trattamento riabilitativo che si avvale di esercizi finalizzati al miglioramento dell'attenzione, della memoria, del linguaggio e delle funzioni esecutive, alla ricerca di un effetto positivo indiretto sui deficit funzionali che il soggetto presenta nella vita quotidiana. L'obiettivo iniziale della maggior parte degli interventi è rappresentato dal miglioramento delle funzioni cognitive compromesse nel paziente affetto da schizofrenia; questo miglioramento costituisce, infatti, un auspicabile target da perseguire, con l'utilizzo di un trattamento psicofarmacologico, principalmente in funzione dell'effetto che il raggiungimento di questo obiettivo può avere su azioni routinarie. È necessario non solo un intervento sui deficit cognitivi ma, scopo della riabilitazione è anche la promozione di un processo metacognitivo che possa avere un ruolo nell'ambito dell'implementazione della componente motivazionale. Le terapie farmacologiche hanno, tuttavia, un impatto limitato sulla compromissione cognitiva; interventi psicologici e comportamentali hanno mostrato, invece, risultati migliori nel colmare i suddetti deficit. «*I programmi di rimedio cognitivo hanno generato un interesse considerevole soprattutto in relazione al costo, di gran lunga inferiore rispetto a quello delle terapie farmacologiche, oltre che alla maggiore sicurezza. Un consenso*

crescente suggerisce che questi interventi producono un vantaggio modesto per i pazienti affetti da schizofrenia, anche se l'efficacia dei vari metodi non è ancora stata empiricamente investigata». (45)

Il ricorso ad antipsicotici di prima generazione ha mostrato risultati per lo più negativi, mentre gli antipsicotici di seconda generazione hanno rivelato una capacità solo modesta di migliorare le funzioni cognitive. È importante valutare come gli approcci farmacologico e psicosociale possano essere applicati sinergicamente; gli agenti farmacologici potrebbero avere dei benefici a livello cognitivo necessitando, però, una combinazione con le tecniche di rimedio cognitivo. Dopo una prima fase di valutazione diagnostica, terapeutica e paziente, che collaborano costantemente e attivamente, stabiliscono gli obiettivi della terapia e sviluppano delle strategie adeguate alla gestione dei sintomi che creano maggiore sofferenza; le strategie adottate possono andare incontro a modifiche, in funzione delle verifiche periodiche dei progressi rispetto agli obiettivi prefissati. Un'ampia gamma di tecniche terapeutiche può trovare impiego; queste variano sulla base del problema da trattare, delle caratteristiche del paziente e della fase del progetto terapeutico.

La riabilitazione cognitiva è strutturata secondo due modalità di approccio: quello compensatorio e quello riparativo/restorativo. Il primo modello prevede l'utilizzo del supporto ambientale e di strategie adattive che possano bypassare i deficit cognitivi, al fine di migliorare l'approccio alla risoluzione dei problemi nel mondo reale. (46) L'intervento di tipo riparativo è basato, invece, sulle conoscenze acquisite nell'ambito delle neuroscienze, con particolare riferimento alla plasticità neuronale; questo approccio si propone di provvedere alla riparazione dei processi neurali compromessi, sulla base della capacità da parte del cervello di svilupparsi per tutta la durata della vita. La maggior parte degli interventi di rimedio cognitivo in psichiatria utilizza un modello di intervento di tipo riparativo/restorativo, che vede l'impiego di approcci di tipo *top-down* e *bottom-up*. In particolare, l'approccio *top-down* è rappresentato da un intervento "dal generale al particolare", in cui viene richiesto, sin dall'inizio, l'esercizio di abilità complesse con l'obiettivo di migliorare singoli e specifici domini neurocognitivi in maniera indiretta. Il paziente viene invitato all'elaborazione di strategie nell'ambito di esercizi di simulazione di situazioni di vita reale, al fine di esercitare l'abilità del problem solving, fondamentale nelle attività di vita quotidiana. In tal modo si assiste a un miglioramento nell'attenzione sostenuta, nella memoria e nella fluency verbale. Nella modalità *bottom-up*, invece, il paziente esercita e potenzia l'attenzione e la percezione di base, anche attraverso il programma *drill and practice* (istruzione e pratica) in cui vengono presentate informazioni

da ricordare o di fronte alle quali si chiede una rapida risposta.

Questo approccio, attraverso la ripetizione di esercizi di specifiche abilità, si pone l'obiettivo di migliorare l'attenzione, la memoria di lavoro, la velocità di processazione e il ragionamento astratto, con ricadute positive anche sulle capacità di problem solving. Le principali strategie applicate nei differenti metodi di rimedio cognitivo sono lo *scaffolding*, la *massed practice* e il rinforzo positivo. Nello *scaffolding* risulta fondamentale la modulazione della difficoltà del compito proposto; al fine di offrire al paziente una elevata possibilità di successo, la complessità dei compiti da eseguire viene attentamente controllata. La *massed practice* consiste, invece, nell'esecuzione ripetuta di un compito in modo da favorire la memorizzazione e la messa in atto delle strategie apprese.

I vantaggi di questa metodica risiedono nell'incoraggiamento dei partecipanti, mettendo in risalto i loro miglioramenti, e nel mantenimento di una valida alleanza terapeutica. Proprio in relazione all'alleanza medico-paziente, il rinforzo positivo favorisce la motivazione a ottenere miglioramenti nelle performance cognitive; risulta, pertanto, fondamentale che il successo sia frequentemente ed esplicitamente sottolineato dal terapeuta. I programmi di rimedio cognitivo possono, inoltre, essere distinti sulla base delle modalità di presentazione delle istruzioni o in relazione alle modalità di svolgimento: utilizzando esclusivamente carta e penna piuttosto che supporti computerizzati.

Questo tipo di intervento, che prevede l'uso di computer, può essere svolto sia individualmente che da più pazienti contemporaneamente sotto la supervisione e la guida di un unico terapeuta; in un contesto di gruppo, infatti, possono essere potenziate le interazioni sociali. Le varie tipologie di approccio a cui si può fare ricorso possono, dunque, variare in relazione alla frequenza e alla durata delle sedute, al setting individuale o di gruppo, all'esperienza del terapeuta e alla sua capacità di stabilire una valida alleanza terapeutica, oltre che alle caratteristiche individuali del paziente.

In particolare, alcune delle strategie utilizzate nell'elaborazione dell'informazione comprendono un addestramento didattico in cui, dopo aver istruito il paziente riguardo le regole di base del compito da eseguire, gli viene chiesto di svolgere alcune prove. Un altro metodo utilizzabile è quello della verbalizzazione, in cui il terapeuta illustra le istruzioni verbalizzandole; sarà poi il partecipante a dover verbalizzare apertamente, prima con l'aiuto del terapeuta e poi senza. Questo procedimento può essere particolarmente utile nei soggetti con difficoltà nell'iniziare il compito. Altra metodica dimostratasi valida è quella che richiede ai partecipanti la pianificazione di alcune strategie che possano permettere di affrontare efficacemente il compito. I programmi riabilitativi, pertanto, impiegano una varietà di

metodi, come l'insegnamento di strategie che possano migliorare il funzionamento cognitivo, in combinazione con strategie di compenso, volte a ridurre gli effetti dell'impoverimento cognitivo persistente.

2.2. Richiami storici

L'applicazione delle tecniche di riabilitazione cognitiva risale al 1915, a opera dello psicologo John Watson e del fisiologo Ivan Pavlov, in pazienti con lesioni traumatiche dell'encefalo e, successivamente, in soggetti con danni encefalici di natura vascolare o traumatica.

La psicoterapia cognitiva si diffonde, però, intorno alla fine degli anni '60, negli Stati Uniti, grazie agli studi dello psichiatra e psicoterapeuta Aaron Beck. Egli intuisce che l'analisi della realtà è un processo continuo ma dinamico che porta alla generazione di ipotesi che conducono alla scelta dell'attribuzione di significati; queste ipotesi prendono il nome di cognizioni. Beck conclude, quindi, che un intervento terapeutico adeguato debba porre le cognizioni stesse in primo piano, in maniera da privilegiare l'analisi cosciente dell'esperienza dell'individuo. È a partire dalla seconda metà degli anni '80 che i programmi di rimedio cognitivo sono applicati anche a soggetti affetti da schizofrenia. (20)

La psicoterapia cognitivo- comportamentale rappresenta il risultato dell'integrazione delle teorie comportamentali, basate sull'acquisizione di nuove strategie che modificano i comportamenti problematici, e delle teorie cognitiviste, che si rivolgono all'eliminazione di pensieri e convinzioni che possono essere disfunzionali. Le convinzioni che il soggetto ha su se stesso, sugli altri e sul mondo possono distorcere la realtà delle cose ed essere responsabili della creazione di pensieri automatici negativi e di emozioni dolorose; la terapia cognitiva, pertanto, interviene sulle cognizioni, ossia sulle convinzioni negative dell'individuo, cercando di correggere gli schemi disfunzionali e regolare le emozioni.

La psicoterapia, inoltre, si avvale dei principi della teoria dell'apprendimento sociale, secondo cui i comportamenti, sia adattivi che disadattivi, sono rinforzati o scoraggiati da eventi esterni. Uno dei primi approcci utilizzati è stato quello individualizzato, ideato da Spaulding e Sullivan, in cui le funzioni cognitive sono valutate per ciascun individuo e, sulla base di questa valutazione, sono stati ideati specifici interventi personalizzati. I primi studi sono stati focalizzati su prove riguardanti specifiche performance neuropsicologiche, che avevano un impatto significativo nell'ambito di attività quotidiane.

Un approccio alla riabilitazione neurocognitiva nella schizofrenia consiste nella focalizzazione su un sottogruppo di pazienti con specifiche anomalie cognitive e nel

trattamento che vede come guida la letteratura basata su pazienti con danno cerebrale. (12) O'Carroll et al. (1999) hanno realizzato uno studio in cui è stato selezionato un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia con una importante compromissione della memoria. Sulla base della letteratura riguardante soggetti con la classica sindrome amnesica (soggetti in cui la memoria implicita sembrava intatta, mentre quella esplicita risultava gravemente compromessa), sono stati valutati i potenziali benefici di un approccio errorless learning, per la prima volta sviluppato da Baddeley e Wilson (1994). Durante l'apprendimento, è stato avanzato il tentativo di far ricordare al paziente gli errori compiuti durante gli esercizi. Carenti di un sistema di memoria funzionale esplicita, quando testati dopo un lasso di tempo, i pazienti mostrano un'incapacità nel distinguere gli errori dalle risposte corrette. Adottando questo approccio, O'Carroll et al. hanno evidenziato che i pazienti affetti da schizofrenia che presentano deficit mnesici beneficiano significativamente di un apprendimento in cui non è permesso commettere errori. Si parla, infatti, di un approccio errorless learning: *«Pazienti con problemi di memoria mostrano avere particolare difficoltà nel distinguere gli errori dalle risposte corrette date durante gli esercizi di apprendimento. Allenare il paziente basandosi sul principio di un apprendimento privo di errori, implica prevenire che il paziente faccia degli errori durante l'apprendimento stesso. Questo è realizzato cominciando da esercizi molto semplici, incrementando molto lentamente il livello di difficoltà. I risultati preliminari suggeriscono che i pazienti schizofrenici con deficit mnesici possano beneficiare di questo tipo di approccio come parte integrante di un progetto di riabilitazione cognitiva.»* (12)

L'efficacia di un intervento di training fondato sul principio dell'apprendimento senza errori è, quindi, in grado di migliorare la capacità di risoluzione di problemi in ambito sociale e di incrementare la performance lavorativa in pazienti affetti da schizofrenia, oltre a essersi dimostrato efficace nel migliorare le prestazioni mnesiche in tali pazienti. Questa modalità di apprendimento, inoltre, evitando la memorizzazione implicita di errori, è in grado di limitare la frustrazione del paziente in relazione all'insuccesso. Negli ultimi anni sono state proposte diverse tecniche, elaborate nel contesto di differenti protocolli strutturati di riabilitazione cognitiva per la malattia schizofrenica; si tratta di programmi distinti in termini di modalità di applicazione (individuale o di gruppo, carta e penna o computer-assisted, assistenza costante o meno del terapeuta) e adattabili alle esigenze individuali del paziente. Con il trascorrere del tempo e con l'acquisizione di una maggiore consapevolezza nell'organizzazione e nella realizzazione dell'intervento terapeutico riabilitativo, si assiste a una sempre crescente personalizzazione del programma, anche in base al profilo specifico di

disabilità cognitiva; ma la vera rivoluzione si ha nella possibilità di modificare e adattare il progetto terapeutico, durante la sua applicazione, sulla base dei risultati ottenuti dal paziente e sulla base dell'aderenza alla terapia.

2.3. Metodi di rimedio cognitivo

Tra gli interventi non farmacologici volti al miglioramento delle disfunzioni cognitive nella schizofrenia, i principali finora sviluppati, che si avvalgono di ampie dimostrazioni di efficacia sono: la Terapia Psicologica Integrata (IPT), la Terapia di Rimedio Cognitivo (CRT) secondo Wykes e colleghi, e i programmi computerizzati di training cognitivo. La IPT è un programma elaborato da Brenner e dal suo gruppo, alla fine degli anni '80; è strutturata sulla base di ricerche neurobiologiche sui deficit cognitivi e sui sintomi di base della malattia, ritenuti responsabili dell'organizzazione del comportamento, incluse le abilità sociali e il funzionamento sia del singolo che sociale. (47)

Si definisce Terapia Psicologica Integrata in quanto costituita da una combinazione di farmacoterapia e di tecniche di apprendimento sociale e psicosociale. Presenta un'efficacia sulla sintomatologia negativa, sul funzionamento globale e sulla performance cognitiva; è utilizzabile per la riabilitazione di pazienti con caratteristiche cliniche molto eterogenee e contribuisce all'intervento terapeutico a lungo termine sul paziente affetto da schizofrenia cronica. (48) Il metodo IPT è un programma riabilitativo a impostazione cognitivo-comportamentale che favorisce, in un primo momento, il miglioramento delle funzioni cognitive di base e, in un secondo tempo, l'acquisizione di abilità sociali progressivamente più complesse. Focalizza il proprio intervento su vari aspetti di carattere sociale ed è organizzato in 5 sottoprogrammi: orientamento cognitivo, percezione sociale, comunicazione verbale, abilità sociali e soluzione dei problemi interpersonali.

La differenziazione cognitiva prevede la valutazione, da parte dei partecipanti, dei propri desideri e aspettative e la loro comparazione rispetto alle attuali capacità e risorse, in modo da poter formulare degli obiettivi realistici e, dunque, perseguibili. La percezione sociale consiste nell'osservazione e nell'interpretazione del contesto sociale, al fine di rendere i pazienti capaci di fronteggiare meglio la vita quotidiana, migliorando e facilitando la comprensione delle situazioni sociali.

La comunicazione verbale è caratterizzata dalle capacità di ascolto, comprensione e risposta; si tratta, quindi, di saper ascoltare e rispettare le comunicazioni altrui, e saper formulare una risposta adeguata. Altro obiettivo è quello di migliorare le abilità sociali, in particolare alcuni aspetti comportamentali quali la postura, la mimica, il contatto oculare, la gestualità,

ricorrendo a esercizi di role play. La risoluzione dei problemi interpersonali consiste nella capacità di gestione dei problemi quotidiani; in particolare, la IPT si propone di migliorare la capacità di problem solving. Si tratta, cioè, del tentativo di sviluppare un atteggiamento razionale verso i problemi, che tenga in considerazione le conseguenze di una eventuale soluzione da adottare; viene insegnata al paziente una tecnica per trovare soluzioni ai problemi della vita reale. Più in dettaglio, si chiede al paziente di escogitare diverse soluzioni al problema, di sceglierne una tra queste, di metterla in atto e di valutarne l'efficacia. Una volta effettuata la selezione dei pazienti da includere nel progetto terapeutico integrato, si procede con la formazione di un gruppo che comprende dai quattro agli otto partecipanti; le sedute hanno cadenza bi o trisettimanale e il numero delle sedute richiesto varia in relazione alla risposta del paziente al trattamento riabilitativo.

I punti di forza dell'IPT sono costituiti dal rinforzo della capacità di stare in gruppo, dalla possibilità di beneficiare dei fattori terapeutici derivati dall'approccio di gruppo come l'apprendimento interpersonale o il comportamento imitativo. Altro vantaggio può essere la possibilità di modulare gli incontri favorendo momenti informali allo scopo di limitare lo stress. Al contrario, i punti di debolezza del Programma Terapeutico Integrato sono la necessità di un terapeuta esperto e la lunghezza del programma che potrebbe favorire la rinuncia del trattamento riabilitativo da parte del paziente. Più recentemente è stato sviluppato un nuovo programma integrato di rimedio cognitivo di gruppo: l'Integrated Neurocognitive Therapy (INT). L'INT rappresenta uno sviluppo dell'IPT; è suddiviso in moduli che sono focalizzati ognuno su un differente dominio cognitivo (velocità di processazione, attenzione, percezione delle emozioni, apprendimento, memoria, ragionamento, problem solving, memoria di lavoro) e sulla cognizione sociale. Come nel programma IPT, i gruppi sono costituiti da 6-8 pazienti e da un terapeuta; il programma prevede 30 sessioni della durata di 90 minuti ciascuna, con cadenza bisettimanale.

Attualmente sono, inoltre, disponibili una serie di sistemi integrati computerizzati di rimedio cognitivo; tra questi il Cogpack rappresenta uno tra i software maggiormente utilizzati sia in ambito clinico che di ricerca, nella riabilitazione cognitiva della schizofrenia. (49) È un programma che si avvale di trenta sottoprogrammi che coinvolgono differenti aree funzionali, come attenzione e concentrazione, memoria verbale, spaziale e di lavoro, abilità numeriche e tempi di reazione. Il Cogpack prevede l'utilizzo di un approccio adattivo e flessibile, in funzione della capacità di risoluzione degli esercizi da parte del paziente e della capacità di apprendimento della giusta strategia da applicare. Si tratta, infatti, di un programma costituito da esercizi diversi tra loro in termini di forma grafica e mirati ai domini

deficitari nel paziente affetto da schizofrenia; è composto da un set di esercizi, il cui livello di difficoltà si automodula in accordo alla performance del paziente. Nella riabilitazione tramite Cogpack, così come nell'approccio *pen and paper*, risulta di centrale importanza la relazione terapeutica; il terapeuta, infatti, dopo aver spiegato al paziente gli esercizi da svolgere, è tenuto a monitorare l'andamento delle performance in modo da poter eventualmente modificare manualmente il livello di difficoltà delle prove somministrate. È inoltre utile un continuo rinforzo positivo da parte del terapeuta che, oltre a spiegare le ragioni di eventuali insuccessi, deve incoraggiare il paziente a migliorare. Tra gli esercizi previsti dal software Cogpack ne troviamo diversi, classificabili in relazione alle principali funzioni del training. Al fine di potenziare la capacità di concentrazione, al paziente può essere proposto un esercizio che prevede l'utilizzo delle funzioni esecutive: viene chiesto al soggetto di collegare numeri e/o lettere che appaiono sullo schermo secondo una regola precisa. Per l'esercizio delle capacità di reazione, il compito proposto è quello in cui il paziente deve prendere al volo delle stelle o degli Ufo sullo schermo, che si muovono in maniera rapida e casuale. Per eseguire il compito sono necessari velocità, precisione e un riconoscimento rapido della corretta posizione. L'aspetto della comprensione del linguaggio richiede che il soggetto identifichi la parola letta sul monitor e la associ alla relativa descrizione. Per quanto riguarda la memoria, viene richiesto al paziente di ricordare degli stimoli proposti subito prima di un tempo distrattorio oppure può essere esercitata la memoria applicata all'orientamento spaziale, attraverso l'utilizzo di test in cui il soggetto veste i panni di un automobilista e gli viene richiesto di ricordare informazioni relative a cartelli stradali incontrati precedentemente mentre guidava. Numerosi sono i vantaggi che questo approccio riabilitativo presenta: flessibilità dei compiti, possibilità di individualizzare set di esercizi diversificati a seconda della funzione cognitiva a cui si rivolgono, nonché la possibilità per il paziente di ottenere un feedback (sonoro e visivo) immediato della propria prestazione. (50)

In particolare, gli utenti trovano il software avvincente e accattivante, e trovano positiva la possibilità di svolgere il lavoro in maniera indipendente, anche se questo aspetto potrebbe poi rappresentare un elemento negativo, in quanto vi è la possibilità che l'utilizzo del computer riduca il contatto con il terapeuta, fondamentale per la riuscita del trattamento terapeutico. Il paziente, inoltre, potrebbe provare una certa difficoltà o un vero e proprio disagio rispetto all'uso del pc. Dal punto di vista del clinico che propone al paziente questa tipologia di approccio, vi sono enormi vantaggi soprattutto in termini di registrazione automatica e dettagliata delle prestazioni del soggetto. Si ha, dunque, accesso globale a dati affidabili, consistenti e specifici che vengono riportati direttamente in formati utilizzabili.

Pertanto, il Cogpack può essere utilizzato a scopo di training in quanto i risultati riguardo l'apprendimento mostrano esito positivo ma questo programma riabilitativo può essere applicato anche per il trattamento di disturbi di motivazione, nel contesto di psicosi funzionali oltre a rappresentare un valido supporto per la riabilitazione delle funzioni cognitive deficitarie. (20)

La Cognitive Remediation Therapy (CRT) è un'altra tipologia di programma riabilitativo che si rivolge primariamente al recupero di attenzione, memoria e funzioni esecutive, aree particolarmente deficitarie nella malattia schizofrenica e che si propone di fornire la capacità di elaborare strategie proprie per la risoluzione di problemi. Si tratta di un training cognitivo strutturato che verrà più accuratamente descritto e approfondito nei capitoli successivi. Un'altra modalità di intervento di rimedio cognitivo nel paziente affetto da schizofrenia è rappresentata dalla Cognitive Enhancement Therapy, in cui si fa ricorso all'utilizzo del computer per il miglioramento dell'attenzione e della memoria, in associazione a sessioni di gruppo, volte al potenziamento della social cognition. Molte altre tecniche di riabilitazione sono state elaborate per trattare le compromissioni a livello dei vari domini cognitivi; ognuno di questi interventi di training è strutturato e supportato da prove di efficacia che dimostrano l'utilità in termini di miglioramento di specifiche funzioni. Dal momento che i pazienti affetti da schizofrenia presentano profili individuali di impairment cognitivo differenti, i nuovi modelli di intervento, che sono in fase di sviluppo, devono necessariamente tenere conto di questa eterogeneità e complessità durante la pianificazione e l'organizzazione del programma terapeutico specifico.

2.4. Tecniche di riabilitazione cognitiva: evidenze di efficacia

La terapia di rimedio cognitivo per la schizofrenia è stata sviluppata al fine di trattare i problemi cognitivi che compromettono il funzionamento, ma gli effetti del trattamento potrebbero essere correlati alla metodologia adottata. Oltretutto, il funzionamento cognitivo stesso (inclusi il lavoro, le abilità sociali e la cura della persona) rappresenta un valido e importante predittore di risposta alla riabilitazione psichiatrica. L'entità delle compromissioni cognitive può influenzare la capacità di apprendimento oltre che il tempo necessario ad allenare abilità richieste.

Quindi, non è soltanto la tipologia di deficit cognitivo a rappresentare un predittore di risposta, ma anche la gravità del deficit gioca un ruolo importante nell'identificazione della probabile risposta al rimedio cognitivo. Diversi studi sono stati, inoltre, effettuati al fine di evidenziare l'influenza che la motivazione, e più specificatamente, la motivazione intrinseca

esercita sulla capacità di apprendimento. La motivazione intrinseca è rappresentata dal desiderio da parte dell'individuo di impegnarsi in una determinata attività, poiché da egli ritenuta interessante. Varie evidenze scientifiche mostrano come l'elemento motivazionale sia associato a un maggior apprendimento, a una maggiore creatività, maggiori autostima e benessere percepiti, maggiore coinvolgimento nel proprio contesto sociale. Dato il ruolo rilevante che la motivazione intrinseca riveste nell'apprendimento, risulta fondamentale evidenziare i fattori in grado di incrementarla o di ridurla; tra gli obiettivi del programma terapeutico dovrebbe collocarsi, dunque, la personalizzazione in termini di adattamento di un'attività di apprendimento, affinché questa coincida con le aree di interesse per il paziente. La malattia schizofrenica si associa a una riduzione della motivazione, sintomo che può inficiare la propensione a iniziare e portare avanti un percorso di riabilitazione cognitiva. Dunque, collocando all'interno di un contesto in cui l'utilità pratica e la ricaduta sulle attività di vita quotidiana siano più evidenti al paziente, e personalizzando le caratteristiche del processo di apprendimento, soggetti affetti da schizofrenia mostrano la capacità di acquisire maggiori abilità cognitive oltre una migliore capacità di focalizzare l'attenzione dopo il trattamento rispetto a individui in cui non sia stato utilizzato questo tipo di approccio. (20)

Attraverso la combinazione di supporto individuale, dell'esercizio di abilità soggettive e di una riabilitazione cognitiva, studi dimostrano che il 78.8% dei soggetti con malattia mentale grave ha avuto successo nel trovare un impiego. (44) Molte analisi di ricerca sono state pubblicate riguardo la riabilitazione cognitiva nella schizofrenia; le conclusioni generali, tratte da queste valutazioni, hanno mostrato che le tecniche di rimedio cognitivo conducono a modesti miglioramenti nelle performance riguardanti test neuropsicologici, ma che non hanno alcuna influenza sull'outcome funzionale.

Queste analisi presentano, però, un considerevole limite: vi è un numero esiguo di studi volti alla valutazione del funzionamento psicosociale, precludendo qualsiasi conclusione definitiva riguardo gli effetti della riabilitazione cognitiva. Pertanto, si rende necessaria un'analisi critica, al fine di determinare con maggiore accuratezza il potenziale ruolo che questo approccio terapeutico possa avere nel trattamento della schizofrenia. Recentemente, il numero degli studi sul funzionamento psicosociale è cresciuto in maniera sufficiente da permettere una valutazione più accurata dell'impatto funzionale che la riabilitazione cognitiva possiede. (51) Un'analisi effettuata esaminando dati riguardanti 26 studi (1151 soggetti) condotti su pazienti con età media di 36.3 anni, con una media di 11.8 anni di istruzione, sottoposti a programmi di riabilitazione cognitiva della durata media di 12.8

settimane, ha mostrato che gli effetti della terapia sulle performance cognitive erano notevolmente simili tra i 26 gruppi inclusi nella valutazione, nonostante differenze in termini di durata del trattamento e di metodi utilizzati. I risultati indicano che la riabilitazione cognitiva determina un considerevole miglioramento delle funzioni cognitive, malgrado la varietà di approcci e le differenti condizioni dei pazienti.

Gli studi che hanno valutato l'efficacia della Terapia Psicologica Integrata hanno fornito dei risultati incoraggianti sia per quanto riguarda il miglioramento del funzionamento cognitivo sia di quello psicosociale. I primi studi volti a indagare l'efficacia del metodo IPT sono riferibili al gruppo dell'Università di Berna e risalgono agli anni '80. L'intervento IPT è stato confrontato con due diversi gruppi di controllo, uno costituito da pazienti sottoposti a un trattamento aspecifico e un secondo gruppo di controllo non trattato. I pazienti presi in considerazione avevano un'età media di 36 anni e una durata media di malattia di 6 anni; il trattamento riabilitativo a cui sono stati sottoposti aveva una durata di 3 mesi. Prima e dopo l'intervento, i pazienti sono stati oggetto di valutazioni clinico-sintomatologiche, neurocognitive e relative al funzionamento sociale. L'analisi dei punteggi ottenuti ha messo in evidenza l'esistenza di miglioramenti significativi nel gruppo sottoposto a IPT rispetto al gruppo di controllo non trattato. (48)

Un'analisi condotta da Borriello e collaboratori, volta alla valutazione degli esiti del training cognitivo della IPT, ha preso in esame due gruppi di pazienti con diagnosi dello spettro sindromico schizofrenico: un gruppo sperimentale, composto da 13 giovani con una media di 15.6 mesi di malattia dal primo episodio e un gruppo di controllo, costituito da 15 giovani con una media di 74.4 mesi di malattia. Sono state considerate le funzioni: attenzione, memoria, funzioni esecutive, con particolare attenzione alla flessibilità cognitiva. Le analisi relative all'esito dell'intervento hanno evidenziato che, per quanto riguarda l'attenzione immediata e, in parte, la memoria di lavoro, l'attenzione selettiva, la memoria a breve termine e la fluenza verbale, è riscontrabile un miglioramento in entrambi i gruppi; l'intervento ha prodotto, invece, significativi miglioramenti nella flessibilità cognitiva e nella memoria a lungo termine, intesa come capacità di rievocare spontaneamente le informazioni acquisite, solamente nel gruppo sperimentale. (52)

I risultati indicano, pertanto, che il training cognitivo IPT può essere efficace se intrapreso entro 18 mesi dall'esordio della malattia schizofrenica. Essendo la flessibilità cognitiva correlata alla capacità del problem solving, alla capacità di pianificare e di utilizzare strategie, il miglioramento di questa funzione rappresenta un elemento di notevole rilevanza, soprattutto se riferito alla consapevolezza di malattia, alla cognizione sociale e, quindi,

all'esito funzionale. Rispetto alla riabilitazione tradizionale, la Computer Assisted Cognitive Rehabilitation, con particolare riferimento al Cogpack, risulta essere un trattamento ormai collaudato nella pratica clinica e riabilitativa della schizofrenia; il ricorso a un approccio computer-assisted genera dei miglioramenti sia sulla componente motivazionale sia sull'autostima, determinando, inoltre, un effetto indiretto anche sulla sintomatologia negativa. (50)

Uno studio condotto da Garrido et al., pubblicato nel 2013, ha avuto come obiettivo la valutazione dell'outcome neurocognitivo della terapia riabilitativa computer-assisted in pazienti affetti da schizofrenia, e la valutazione della qualità di vita e dell'autostima come outcome secondari. Sono stati presi in esame 67 soggetti con malattia schizofrenica e sono stati assegnati in maniera casuale al gruppo trattato con programma terapeutico computerizzato e al gruppo di controllo; le valutazioni effettuate prima e dopo il trattamento comprendevano una quantificazione della psicopatologia, del funzionamento neuropsicologico e del funzionamento quotidiano.

Lo studio in questione ha mostrato come la terapia che si avvale dell'utilizzo del computer ha fatto sì che i pazienti affetti da schizofrenia raggiungessero promettenti risultati, in termini di performance neuropsicologiche, di qualità della vita e di autostima. (53) (54) Wykes et al. hanno condotto un trial controllato randomizzato riguardante il rimedio cognitivo intensivo, avendo come target la flessibilità cognitiva, la memoria di lavoro e il planning. La procedura includeva sessioni giornaliere individuali della durata di tre mesi, in associazione a un apprendimento procedurale errorless.

Una valutazione iniziale ha dimostrato che le tecniche di rimedio cognitivo hanno migliorato le performance in test di flessibilità cognitiva e di memoria. *«I pazienti che hanno ricevuto la terapia a base di antipsicotici atipici hanno mostrato ricevere un enorme beneficio dalle tecniche di rimedio cognitivo, suggerendo che la combinazione delle due terapie potrebbe rappresentare il trattamento ottimale».* (12) L'outcome ottenuto dalle procedure di rimedio cognitivo è, pertanto, significativamente positivo in termini di beneficio funzionale. Da una prima meta-analisi (2002), che ha valutato la funzione cognitiva "attenzione", sono emersi dei risultati controversi; una seconda meta-analisi (2003) ha, invece, evidenziato un impatto positivo delle tecniche di rimedio cognitivo sui sintomi in termini di funzionamento sociale nel soggetto affetto da schizofrenia.(20)

E ancora, uno studio controllato randomizzato condotto su 121 pazienti con schizofrenia cronica, condotto da Hogarty et al., ha mostrato miglioramenti significativi nell'ambito delle capacità cognitive (neurocognizione, velocità di processazione e stile cognitivo) nei pazienti

trattati con tecniche di rimedio cognitivo. Questa discrepanza rispetto ai pazienti trattati con tradizionali approcci, primo fra tutti quello farmacologico, è evidente non solo durante il primo anno di terapia, ma il gap continua a incrementare durante l'intero periodo terapeutico, della durata di due anni. In questo lasso di tempo, i pazienti affetti da schizofrenia che ricevono il trattamento di rimedio cognitivo, hanno dimostrato una conservazione importante del volume di sostanza grigia a livello dell'ippocampo e del giro paraippocampale, oltre a un sostanziale incremento di sostanza grigia nell'amigdala, rispetto ai pazienti che hanno, invece, ricevuto una terapia di supporto. (46)

Un elemento meritevole di attenzione nella pianificazione dell'intervento terapeutico e nella prognosi in termini di outcome funzionale è rappresentato dall'intervallo di tempo intercorso tra l'esordio della malattia schizofrenica e l'inizio del percorso terapeutico. In uno studio pubblicato da Bowie et al. nel 2013, sono stati comparati due gruppi di pazienti sottoposti al medesimo trattamento riabilitativo, ma con differente durata di malattia. Nel primo gruppo di soggetti, l'esordio della schizofrenia si collocava entro i 5 anni; nel secondo gruppo, sono stati inclusi, invece, soggetti con più di 15 anni di malattia.

Il trattamento a cui sono state sottoposte entrambe le categorie di pazienti, prevedeva esercizi da svolgere con l'ausilio di un computer, monitoraggio strategico e metodi per trasferire la cognizione ad aspetti comportamentali. Il gruppo con malattia recente ha mostrato un miglioramento nettamente maggiore, in termini di velocità di processazione e di capacità esecutive, oltre che un importante incremento delle abilità adattive e di coinvolgimento di compiti riguardanti il mondo reale. (55) Quindi, la durata della malattia è inversamente proporzionale al miglioramento in termini di neurocognizione e di cognizione sociale; pertanto, risulta chiaro come l'intervento di riabilitazione cognitiva debba essere intrapreso quanto prima nel soggetto affetto da schizofrenia, al fine di ottenere un valido risultato nell'ambito del funzionamento sociale e lavorativo. Un'analisi pubblicata da Medalia nel 2013, effettuata sulla base della valutazione di studi pubblicati fino al 2011, ha evidenziato che la riabilitazione cognitiva ha un impatto, in termini di outcome funzionale, nettamente maggiore quando ai pazienti è stata fornita l'opportunità di mettere in pratica le abilità cognitive in un contesto reale. Inoltre, integrando il programma di riabilitazione cognitiva con i programmi di riabilitazione psicosociale, il risultato funzionale ottenuto è più soddisfacente. (56)

Queste evidenze dimostrano la stretta correlazione esistente tra la neuro e la socio cognizione; in particolare, il ricorso ad approcci in grado di migliorare la cognizione sociale fornisce benefici addizionali al funzionamento neurocognitivo. Le informazioni acquisite

attraverso studi sull'efficacia dei differenti programmi terapeutici riabilitativi hanno mostrato come gli interventi di training cognitivo presentino importanti e durevoli ricadute non soltanto sulla sfera cognitiva, ma anche sulla sintomatologia e sul funzionamento sociale e lavorativo; dalle valutazioni è emerso, inoltre, come le caratteristiche demografiche, cliniche, cognitive e funzionali dei pazienti possano rappresentare degli utili elementi nell'identificazione di eventuali predittori di risposta. Queste analisi saranno, quindi, utilizzate nella progettazione di un trattamento che sia dotato di efficacia con favorevole rapporto costo-beneficio.

CAPITOLO 3

LA COGNITIVE REMEDIATION THERAPY (CRT)

3.1. Il programma CRT: principi generali e obiettivi

La Cognitive Remediation Therapy è una terapia psicologica che ha lo scopo di migliorare il funzionamento cognitivo, riabilitando specificamente l'attenzione, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive, che rappresentano le aree maggiormente compromesse nel paziente psicotico. Il primo obiettivo, dunque, è quello di ridurre i deficit cognitivi al fine di ottenere dei successi nell'ambito di attività che riguardano il mondo reale come il lavoro, la socializzazione e la vita indipendente.

Il programma CRT, sviluppato inizialmente da Delahunty e Morice (1993) e rivisto nel 2001 da Delahunty, Reeder, Wykes, Morice e Newton, cerca di promuovere il potenziamento delle abilità cognitive di base senza agire in maniera diretta sul contenuto del pensiero, sulle convinzioni o sull'aspetto emozionale; agisce, invece, attraverso l'uso di materiale non emotivo cercando di implementare le capacità di vita quotidiana e di mettere in atto comportamenti sociali sempre più complessi. Il progetto era inizialmente rivolto a soggetti con esperienza di malattia prolungata con l'obiettivo, non di rimediare ai deficit cognitivi, ma di aggirarli attraverso il ricorso a strategie di compenso e adattive che possano bypassare i deficit.

La CRT consiste in un programma di training cognitivo costituito da tre moduli elaborati per lo sviluppo di funzioni, quali la flessibilità cognitiva, la memoria di lavoro e la pianificazione, con l'obiettivo di indurre la persona a sviluppare strategie proprie per risolvere i problemi, con il supporto di un terapeuta che guida il soggetto nella risposta adeguata alle richieste dell'ambiente (Wykes e Reeder, 2005). Nel modulo di flessibilità cognitiva viene esercitata la capacità di impegno, disimpegno e reimpegno in una particolare attività da parte del paziente; il modulo di memoria di lavoro richiede al soggetto di mantenere due gruppi di informazioni e di effettuare delle trasformazioni riguardo le informazioni acquisite. Il modulo di pianificazione, infine, consiste in esercizi in cui il partecipante deve progettare una sequenza di mosse per raggiungere un obiettivo; l'importanza di questo modulo risiede nella possibilità di acquisire la capacità di organizzare le informazioni e di creare e utilizzare degli obiettivi intermedi.

La terapia è costituita da 40 sessioni, distribuite in almeno 3 incontri a settimana

(approssimativamente 12 settimane). Essendo i pazienti affetti da psicosi appartenenti a una popolazione estremamente eterogenea soprattutto sotto l'aspetto del funzionamento intellettuale globale, la CRT può essere altamente personalizzata e quindi ben adattabile al singolo soggetto. Viene somministrata in seguito a un'accurata valutazione neuropsicologica che individui i punti di forza e di debolezza del singolo individuo, che possono quindi essere utilizzati per guidare il processo terapeutico. I risultati della valutazione neuropsicologica possono inoltre essere discussi con il partecipante per spiegare le motivazioni per cui la CRT potrebbe rivelarsi utile.

La Cognitive Remediation Therapy utilizza un approccio prevalentemente riparativo/restorativo sia *top-down* che *bottom-up*. La CRT viene solitamente somministrata da terapisti scelti tenendo conto dell'esperienza di lavoro con soggetti affetti da malattia schizofrenica; le suddette figure non devono necessariamente essere particolarmente esperte, ma è importante che abbiano la capacità di comprendere e ricordare modelli di funzionamento cognitivo e di applicare nella pratica clinica il modello teorico appreso.

Come accennato nel capitolo precedente, alcuni approcci che il terapeuta può utilizzare sono l'apprendimento senza errori, lo *scaffolding*, la *massed practice* e il rinforzo positivo. L'efficacia dell'apprendimento senza errori risiede nell'evitare l'acquisizione implicita di errori che non vengono distinti dall'informazione corretta. Simile a questa tipologia di apprendimento è lo *scaffolding* in cui è richiesta al paziente l'applicazione di competenze già strutturate e, contemporaneamente, il soggetto è guidato nello svolgimento di nuovi compiti. Sia l'apprendimento senza errori che lo *scaffolding* richiedono la presenza del terapeuta per garantire un'elevata percentuale di successo da parte del paziente e per ridurre al minimo la possibilità di errore. Inoltre, al fine di permettere al soggetto di imparare dalle precedenti esperienze, si fa ricorso alla *massed practice* secondo cui gli esercizi vengono ripetuti nella maggior parte delle sessioni che hanno luogo almeno due volte a settimana. Durante tali incontri, il terapeuta mostra al paziente una serie di strategie applicabili nel contesto dell'intero programma CRT; queste vanno poi imitate dal partecipante (prima con l'assistenza del terapeuta e, in un secondo momento, senza).

Alcune tra le possibili strategie utilizzabili sono rappresentate dalla verbalizzazione di indicazioni o suggerimenti prima verbalizzati dal terapeuta e poi dal paziente, allo scopo di permettere al soggetto di ripetere mentalmente l'esercizio senza aiuti esterni durante lo svolgimento del compito. È stato dimostrato, infatti, che semplici strategie, come parlare ad alta voce durante lo svolgimento di compiti complessi, migliorino la performance. Il terapeuta può anche ridurre l'informazione ossia presentare gradualmente il materiale, per

evitare che si possa creare un sovraccarico di informazioni e che, quindi, il paziente non riesca a svolgere il compito richiesto. Per agevolare l'approccio all'esercizio, il compito complesso può eventualmente essere scomposto, in modo da sottoporre al partecipante un compito parziale, semplificandone l'approccio. Si può, inoltre, illustrare al paziente la possibilità di servirsi di un supporto scritto che divida, ad esempio, le informazioni con caratteristiche comuni in gruppi rappresentabili graficamente in suddivisioni per colonne; si tratta di una categorizzazione che può risultare estremamente utile nella gestione delle informazioni e nel ricordo di queste. Tuttavia, è indicato che il terapeuta abbia la capacità di elaborare nuove strategie in funzione delle attitudini e delle necessità del paziente, ricordando l'importanza del corretto svolgimento degli esercizi, indispensabili al miglioramento delle compromissioni cognitive, soprattutto in relazione ad attenzione, funzioni esecutive e memoria. Gli incontri possono, dunque, essere modificati in termini di durata, di tipologia e difficoltà degli esercizi scelti. Appare, dunque, chiaro come sia di importanza fondamentale che i compiti siano svolti in maniera organizzata e ben controllata.

La CRT è storicamente somministrata attraverso l'utilizzo del classico metodo *pen and paper* in cui i tasks da svolgere sono sottoposti all'attenzione del paziente da parte di clinici specializzati che si avvalgono di manuali che riportano liste di esercizi e relative istruzioni. L'approccio, come descritto in precedenza, è di tipo modulare e vede un rapporto di tipo 1:1 tra terapeuta e paziente che si incontrano in sessioni della durata massima di un'ora, per un totale di 40 incontri (3 o più giorni a settimana). Il terapeuta ha la possibilità e la libertà di scegliere gli esercizi da svolgere durante le sessioni, tenendo conto dei deficit da migliorare e delle risposte del partecipante. Questa terapia può essere proposta utilizzando dei programmi computerizzati, di varia lunghezza e complessità. Il metodo computerizzato ha il vantaggio di essere standardizzato e molto efficiente; oltretutto, si tratta di un approccio ben accettato dai partecipanti, soprattutto dai più giovani, agli occhi dei quali questi programmi appaiono simili a giochi ricreativi. *«Con l'avvento dei programmi completamente computerizzati, la figura del terapeuta è diventata più marginale, con contatti umani molto limitati con i pazienti, e la terapia consiste quasi interamente nella pratica di compiti cognitivi. Altri approcci preferiscono supportare i compiti pratici con la guida di un terapeuta...».* (57) Il valore positivo del terapeuta, infatti, è rappresentato soprattutto dal supporto fornito al paziente nel raggiungimento degli obiettivi, nella motivazione alla partecipazione alle sessioni e, sicuramente, nel prevenire l'abbandono del progetto terapeutico da parte del paziente stesso.

Gli obiettivi della Cognitive Remediation Therapy sono rappresentati dal miglioramento

della concentrazione, della comprensione e della comunicazione. È fondamentale stabilire insieme al paziente dei buoni obiettivi, al fine di facilitare l'alleanza terapeutica e la motivazione, e di rendere i risultati oggettivabili e misurabili. Vanno pertanto prefissati degli obiettivi a breve, medio e lungo termine e bisogna considerare la possibilità di modificarli in corso d'opera; bisogna essere flessibili a riguardo e bisogna che il terapeuta possieda le competenze adatte a farlo. Gli obiettivi in questione sono rappresentati dai cosiddetti cogSMART (*Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Time-framed*). Devono quindi essere ben definiti, quantificabili, raggiungibili dal soggetto in questione, realistici e devono essere inseriti nel contesto di una cornice temporale.

La valutazione effettuata prima dell'inizio del progetto terapeutico va fatta per fissare gli obiettivi, più o meno realistici; un'altra valutazione fondamentale è quella durante la terapia per monitorare il decorso del trattamento e gli obiettivi del terapeuta. Un'ultima valutazione a fine terapia non può mancare; essa è finalizzata alla valutazione del servizio, dei costi della CRT ma soprattutto dell'outcome in termini di funzionamento esecutivo, working memory, memoria a lungo termine, attenzione e di funzionamento esecutivo in generale. In definitiva, il piano di intervento della CRT è strutturato secondo degli step progressivi che vedono, in primo luogo, la definizione di quelli che sono gli obiettivi, intesi come CogSMART goals; il paziente deve svolgere una pratica intensiva riguardo i tasks, elaborare un piano e utilizzarlo allo scopo di sviluppare strategie personali da trasferire poi in situazioni di vita reale.

Infatti, scopo ultimo della Cognitive Remediation Therapy è proprio quello di migliorare le performance quotidiane del soggetto affetto da schizofrenia attraverso l'integrazione delle procedure apprese durante le sessioni di riabilitazione cognitiva, al fine di creare nuove opportunità per il paziente, in relazione alla vita lavorativa e ai rapporti sociali.

A costituire un valido supporto alla CRT sono i membri della famiglia del paziente che possono fornire un aiuto nell'applicazione di strategie finalizzate al miglioramento del funzionamento cognitivo. La possibilità di fallimento può essere limitata facendo sì che il paziente possa riconoscere i propri limiti e possa, nella consapevolezza di questi, trovare il giusto equilibrio tra deficit e opportunità di successo. È opportuno però che si mantenga nel tempo un monitoraggio delle performance e della corretta messa in atto delle strategie acquisite, in modo da garantire una continuità rispetto al miglioramento in termini di outcome funzionale. La conclusione del trattamento di riabilitazione cognitiva può, in alcuni casi, non rivelarsi semplice, in conseguenza di una stretta connessione terapeutica che può instaurarsi tra paziente e terapeuta. Per tale ragione, è opportuno che i partecipanti siano informati prima dell'inizio delle sessioni in merito alla durata totale del trattamento e, nei

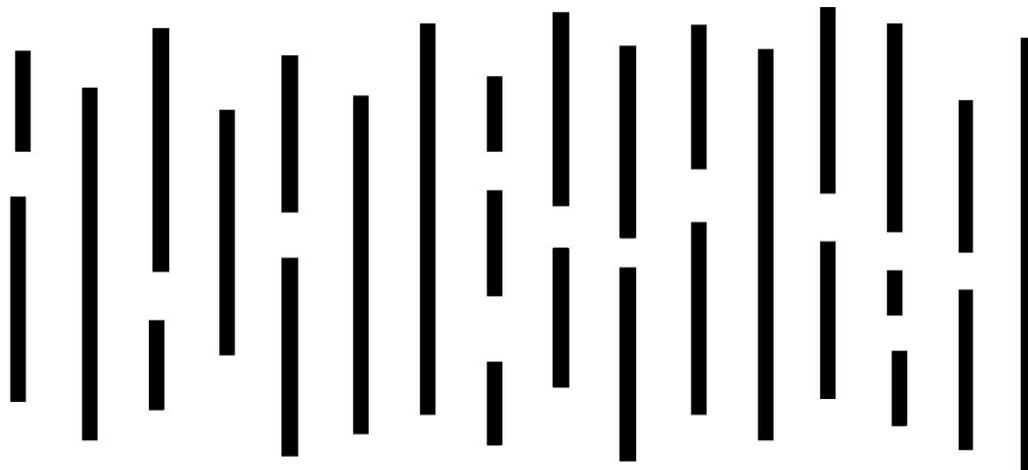
tempi successivi al primo incontro, dovrebbe essere spesso ricordato quanti incontri mancano alla conclusione dell'intervento. È possibile anche considerare e discutere a proposito dei sentimenti e degli stati d'animo del paziente. In prossimità della conclusione degli incontri, infine, al fine di evitare un'improvvisa rottura del rapporto paziente-terapeuta, può essere utile offrire un determinato numero di sessioni di follow-up.

3.2. Moduli

La Cognitive Remediation Therapy è organizzata in tre moduli, all'inizio dei quali vi è una lista di esercizi accompagnata dalle istruzioni relative alle varie prove; di ciascun esercizio vi sono diverse versioni che si differenziano per il livello di difficoltà. È importante, infatti, che ciascuna sessione sia eterogenea e contenga numerosi esercizi, dai più semplici ai più complessi per il paziente.

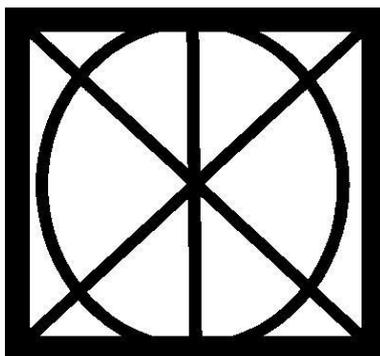
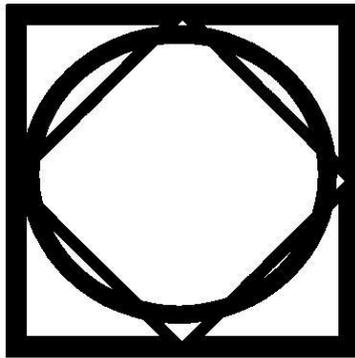
I moduli di cui si compone sono rappresentati da: "Cambio di set cognitivo", "Memoria" e "Pianificazione". Il primo modulo si compone di 8 sessioni e prevede lo spostamento del set cognitivo da parte del paziente, in risposta a un cambiamento del criterio di ricerca. Alcuni degli esercizi con cui il paziente deve confrontarsi sono: bisezione di linee, simboli di infinito, immagini sovrapposte, estrazione di oggetti, illusioni ottiche, elaborazioni, cambio o creazione di numeri, giochi di carte, raggruppamento di monete o di gettoni, torri di gettoni ed esercizi con le mani. Nella "bisezione di linee", per esempio, il partecipante deve contrassegnare il punto centrale di ogni linea, senza tralasciare alcuna linea.

Figura 1 Esempio di bisezione di linee



Come di consueto, vanno presentate prima le prove più semplici e via via quelle più complesse; è compito del terapeuta portare all'attenzione del partecipante eventuali linee tralasciate o divise in modo non corretto. Le abilità utilizzate dal paziente sono, *in primis*, quella dell'analisi visiva e, nel corso dell'esercizio, quelle di auto-monitoraggio e auto-modulazione del comportamento. Per lo svolgimento dell'esercizio di "immagini sovrapposte" le abilità richieste sono, oltre all'auto-regolazione del comportamento e all'auto-monitoraggio, l'espressione verbale, la percezione d'insieme e delle parti, l'attenzione ai dettagli e il monitoraggio di altre rappresentazioni mentali. Viene chiesto al partecipante di descrivere la figura presentata in maniera dettagliata tanto da poter essere riprodotta da qualcuno che non può vederla. L'esercizio in questione fa sì che il paziente possa essere in grado di dare indicazioni stradali o di completare un puzzle.

Figura 2 Esempio di Figure Sovrapposte



E ancora, gli "esercizi con le mani" che possono essere proposti comprendono: il picchiettare con il dito indice e con le dita, la rotazione della mano e il sollevamento del palmo, contrarre ed estendere o un esercizio che comprenda più movimenti tra quelli descritti. (58)

Il modulo "Memoria" si occupa sia della memoria di lavoro attraverso la richiesta di ricordare o trasformare mentalmente delle informazioni, sia della memoria a lungo termine. Questo secondo modulo si compone di due parti: "Memoria A" e "Memoria B", entrambe costituite da 8 sessioni

ciascuna. “Memoria A” include, per esempio, esercizi di ricerca visiva multipla, di copia di simboli, di risposta differita, di trasformazioni o rielaborazioni di informazioni, di sequenze o raggruppamento di gettoni e di esercizi con le mani. Nell’esercizio di “ricerca visiva multipla” viene chiesto al paziente di esaminare gruppi di lettere o di numeri e di contrassegnare le lettere o i numeri indicati nelle istruzioni.

Bisogna somministrare quante più prove possibili in base al tempo disponibile. Il terapeuta può guidare il partecipante nell’esecuzione del compito, chiedendo di ripetere più volte ad alta voce quale set stia utilizzando e invitando il paziente a verbalizzare in modo esplicito il proprio comportamento; in un secondo momento, la verbalizzazione va eseguita mentalmente.

I compiti quotidiani correlati a questo task sono rappresentati dalla possibilità per il soggetto di andare a comprare due o tre oggetti senza dover ricorrere a una lista scritta o ricordare gli ingredienti da prendere dalla dispensa per preparare un pasto o ancora ricordare cosa portare con sé quando si esce di casa per un giorno intero. Alcuni tra i compiti richiesti invece nel modulo “Memoria B” sono: risposta differita, sequenze di numeri e forme, conteggio simultaneo, analogie visive, ricerca di numeri, comprensione, sequenze o raggruppamenti di gettoni e ancora esercizi con le mani. Per lo svolgimento dell’esercizio di “sequenze di numeri e forme” le abilità da utilizzare sono la memoria di lavoro, l’elaborazione di strategie e l’organizzazione dell’informazione. Una lista di numeri (o figure) viene presentata al partecipante che dovrà riscrivere i numeri in un ordine che sarà dettato nel contesto delle istruzioni fornite dal terapeuta all’inizio del compito.

Figura 3 esempio di Lista di Numeri

2493

8716

9325

2147

9763

3894

La capacità di svolgimento di questo tipo di task può avere delle ripercussioni positive nella quotidianità; per esempio, può essere di aiuto al paziente nel raggruppamento, nel contesto della lista della spesa, dei prodotti da acquistare nello stesso negozio oppure può risultare utile nel controllare se nella valigia c'è tutto il necessario. (59)

Nel modulo “Pianificazione”, infine, è richiesto di trattenere o trasformare informazioni attraverso lo sviluppo e il perfezionamento di una strategia, la cui elaborazione deve essere incoraggiata da parte del terapeuta. Questo terzo modulo è distinto in due sezioni: “Pianificazione A”, composta da 12 sessioni, e “Pianificazione B”, composta da 4 sessioni. La prima sezione comprende diversi compiti tra cui: figure sovrapposte, ricerca doppia, ricerca in serie, sequenze di numeri, risposta differita, costruzione di solidi, ricerca visiva multipla, ricerca in sequenza, copia di simboli, categorie, analogie verbali e visive, rielaborazione di informazioni verbali. L'esercizio “categorie” richiede al paziente di raggruppare gli elementi in categorie, dare un nome a ogni gruppo e ricordare gli elementi nel modo in cui sono stati raggruppati nella pagina. Nel corso dell'esercizio, il terapeuta deve assicurarsi che vengano utilizzate strategie diverse per il raggruppamento degli elementi. Questo task risulta utile nel quotidiano in quanto la categorizzazione può essere poi applicata a varie attività, come quella di riordino degli elementi presenti in un armadio, in modo che ci si possa ricordare dove si trovano. Il modulo “Pianificazione B” comprende: gestione del tempo, ricerca visiva, doppio compito, mappe e percorsi, organizzazione dei dati, rielaborazione e riordinamento di informazioni verbali, collegamenti, ragionamento astratto, sequenze, raggruppamento e torri con i gettoni. Il task “gestione del tempo” risulta fondamentale per l'acquisizione della capacità di organizzazione della propria giornata da parte del paziente, abilità che sta alla base della possibilità di ottenere un certo grado di indipendenza. Le abilità esercitate sono la creazione di stime cognitive, la memoria prospettica, l'auto-monitoraggio, la correzione di errori, la pianificazione e l'uso di strategie.

All'inizio di ogni sessione viene chiesta al paziente una pianificazione del lavoro da svolgere e una stima del tempo necessario, annotando l'orario di inizio previsto. Il terapeuta deve poi elaborare insieme al paziente possibili strategie da adottare in caso di anticipo o di ritardo della sessione rispetto al tempo prestabilito. Nel corso della sessione, il paziente dovrà monitorare il tempo che sta impiegando e dovrà assicurarsi di essere nel rispetto dei tempi previsti e, se necessario, dovrà recuperare i tempi applicando le strategie precedentemente elaborate. (60)

Per tutti i moduli è valida la regola per cui non è necessario completare tutti i compiti in ogni sessione ma è importante includere una varietà di compiti in accordo ai punti di forza e di debolezza del partecipante.

3.3. CRT: evidenze di efficacia

Diversi studi hanno valutato l'efficacia della Cognitive Remediation Therapy. Sebbene molte più informazioni possano essere ricavate da uno studio che prende in esame un ampio gruppo di soggetti, anche gli individual-cases sono in grado di fornire una qualche consapevolezza riguardo l'efficacia dei programmi riabilitativi. In uno dei primi studi sulla Cognitive Remediation Therapy è stato preso in esame un single case riguardante un uomo con diagnosi di schizofrenia che aveva, non soltanto una scarsa autostima, ma anche importanti sintomi positivi. In particolare, questo paziente riferiva di avere difficoltà nel seguire e nel partecipare a conversazioni, in quanto i suoi pensieri si allontanavano dal contenuto del discorso fino a non permettergli più di ricordare l'argomento della discussione. Egli appariva, di conseguenza, confuso e disorientato, con una postura rigida e parlava in modo strano. Adams et al. (1981) intrapresero un piano di trattamento mirato ad accrescere le performance cognitive del paziente, al fine di migliorare la qualità e la quantità delle sue interazioni sociali. L'obiettivo primario era quello di aumentare l'attenzione; attraverso stimoli esterni di crescente intensità si cercava di esercitare questa funzione cognitiva. Sono stati, inoltre, utilizzati dei compiti finalizzati a concentrare l'attenzione su determinati stimoli interni e a trascurare i deliri. I miglioramenti sono stati registrati dopo uno, tre, sei mesi di esercizi.

Vi sono solo pochi studi riguardanti programmi terapeutici individualizzati volti a migliorare i deficit cognitivi; la maggior parte degli studi seguenti, infatti, riportano dei dati riguardanti gruppi di soggetti sottoposti a trattamenti con un protocollo guidato e più rigido. (61) Il primo modulo del programma, la flessibilità cognitiva, è stato oggetto di studi da parte di Delahunty e Morice (1993) che hanno valutato tre single cases. Gli autori hanno mostrato come il trattamento riabilitativo fosse in grado di determinare una riduzione dei sintomi e un miglioramento in termini di funzionamento sociale, in tutti i partecipanti; i miglioramenti cognitivi, inoltre, persistevano anche a distanza di sei mesi dalla conclusione del programma terapeutico. I risultati al WCST confermavano il miglioramento anche sei mesi dopo la conclusione della terapia.

In seguito, alcuni studi controllati randomizzati sulla CRT applicata a pazienti affetti da psicosi grave sono stati condotti da Wykes et al. presso l'Università di Londra. I dati derivano da studi che presentano degli specifici criteri di inclusione; il primo studio controllato randomizzato, condotto nel 1999 su pazienti affetti da schizofrenia. Gli autori hanno dimostrato delle evidenze di efficacia in soggetti con una condizione clinica di malattia meno grave.

Lo stesso gruppo di ricerca ha analizzato la persistenza degli effetti della Cognitive Remediation Therapy sulle misure di *outcome* prese in esame nel precedente studio: funzionamento cognitivo,

flessibilità cognitiva, memoria, sintomi, autostima e funzionamento sociale. Da attente valutazioni è emerso che, a distanza di sei mesi dalla conclusione del trattamento riabilitativo, i miglioramenti ottenuti nel gruppo CRT rispetto al gruppo di controllo erano mantenuti. L'autostima, però, è risultato l'unico parametro a essere tornato ai livelli iniziali, suggerendo una diretta connessione tra tale beneficio e la partecipazione agli incontri riabilitativi.

Uno studio successivo ha valutato gli effetti della CRT comparando questa terapia di rimedio cognitivo con una terapia occupazionale e con il trattamento abituale. I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in tre gruppi; ognuno di questi prevedeva l'applicazione di uno dei tre trattamenti in questione. La CRT è risultata l'unica terapia in grado di migliorare la memoria di lavoro verbale. Il miglioramento di quest'ultima, tuttavia, non si è rivelato significativamente associato a un effetto positivo sul funzionamento sociale. È stato, dunque, effettuato uno studio volto alla ricerca di specifici target cognitivi e di potenziali moderatori di efficacia; questo ha mostrato come, al fine di ottenere un miglioramento del funzionamento sociale, non bisogna intervenire soltanto sulle performance cognitive ma, in ugual misura, sui sintomi negativi. Il trattamento CRT ha, inoltre, delle influenze sulla flessibilità cognitiva, il cui miglioramento si associa a un generale miglioramento dei sintomi, in relazione ai contatti sociali e all'autostima.

Nel 2007 è stato pubblicato uno studio controllato randomizzato condotto da Wykes, Reeder e collaboratori che ha preso in esame un totale di 85 pazienti con diagnosi di schizofrenia, comportamento sociale problematico e deficit cognitivi, trattati con 40 sessioni di Cognitive Remediation Therapy. La flessibilità cognitiva, la memoria di lavoro e la capacità di pianificazione in questi pazienti sono state valutate e confrontate con un gruppo di controllo, che aveva ricevuto soltanto il trattamento usuale. Le valutazioni sono state effettuate dopo 14 settimane e poi dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia. Da queste è emerso che la CRT si associa a un miglioramento duraturo sia della working memory sia della flessibilità cognitiva. Dal momento che un miglioramento della memoria conduce a un progresso in termini di funzionamento sociale, è chiaro come la Cognitive Remediation Therapy possa rappresentare un'interessante strategia terapeutica. (62) Nell'ambito di studi successivi pubblicati dal medesimo gruppo Wykes et al., l'eventuale influenza dell'età sull'effetto della CRT è stata oggetto di indagine. Sono stati individuati due gruppi di soggetti affetti da schizofrenia: un gruppo di pazienti (N=55) aveva età inferiore a 40 anni, l'altro gruppo comprendeva 30 individui con età maggiore di 40 anni. Dopo aver ricevuto trattamento CRT sono stati valutati in termini di flessibilità cognitiva, memoria, pianificazione, sintomi, autostima e funzionamento sociale. *«I benefici sembrano essere maggiori nei partecipanti più giovani, e questo potrebbe essere spiegato in termini di finestre di sensibilità neuroplastica, così che i percorsi riabilitativi intrapresi in uno stadio precoce del disordine*

potrebbero determinare cambiamenti maggiori». (13) I risultati emersi hanno mostrato come entrambi i gruppi avessero beneficiato della terapia per quello che riguarda il dominio della memoria; invece, nell'ambito della flessibilità cognitiva e della pianificazione, soltanto il gruppo di soggetti più giovani ha mostrato un beneficio non trascurabile che ha, peraltro, prodotto ricadute positive sul funzionamento sociale, senza costi assistenziali supplementari, evidenziando un favorevole rapporto costo-efficacia. Wykes e collaboratori hanno anche condotto uno studio che ha valutato gli effetti biologici della Cognitive Remediation Therapy, attraverso l'utilizzo di tecniche di risonanza magnetica funzionale. L'esecuzione di questo esame ha permesso di evidenziare come la CRT sia in grado di determinare un aumento dell'attività delle aree fronto-corticali, associate alla working memory; nonostante queste evidenze, non è ancora chiaro però come si ottenga questo miglioramento. (20) «Nonostante la neuroplasticità sia riconosciuta come un fattore importante, esistono ancora poche evidenze riguardo come la CRT possa migliorare questo processo. Le prove ricavate da studi su umani sono ancora scarse, ma gli studi condotti su primati non-umani suggeriscono che la riorganizzazione corticale potrebbe avere una relazione con gli esercizi pratici». È stato dimostrato che la CRT, oltre a migliorare l'attività frontale, previene il decadimento della sostanza grigia, migliora l'efficienza delle connessioni nervose e il flusso sanguigno nelle aree fronto-temporali. «Comunque, manca ancora una precisa comprensione di come il programma CR produca questi effetti. [...] Le prove, in quest'area, sono scarse e basate prevalentemente su studi su animali.» (13)

Ricerche future potrebbero chiarire meglio in che modo e perché la CRT agisce sulla neuroplasticità. Se gli studi futuri continueranno a fornire prove che attestino un miglioramento cognitivo e neurobiologico dopo CRT, questo potrebbe motivare un'ampia diffusione del programma terapeutico in questione, in quanto lo scadimento cognitivo costituisce una delle più grandi problematiche della malattia schizofrenica. (63)

La combinazione della Cognitive Remediation Therapy con altre terapie di intervento comportamentale ha mostrato dei risultati migliori rispetto al singolo trattamento. Il rationale che spiegherebbe questa evidenza è rappresentato dal fatto che i miglioramenti cognitivi hanno bisogno di essere esercitati e gli altri programmi terapeutici forniscono questa possibilità. La CRT è più efficace nel raggiungimento di outcome funzionali quando in combinazione con altri esercizi o con altre terapie psicologiche.

Alcuni studi hanno addirittura indagato gli effetti dell'associazione della terapia di rimedio cognitivo all'attività fisica; l'esercizio aerobico si associa, infatti, a una maggiore produzione del fattore neurotrofico cerebrale che incrementa la neuroplasticità. Potrebbe essere proprio questa una delle possibili spiegazioni alle rilevazioni effettuate attraverso l'utilizzo di mezzi di indagine

più sofisticati. (13)

Un'influenza importante sull'esito della CRT è esercitata dalla metacognizione, ossia dalla consapevolezza dei propri deficit e degli eventuali miglioramenti, dopo la partecipazione al programma riabilitativo, da parte del paziente.

Ad oggi le ricerche che riguardano il ruolo della metacognizione necessitano di ulteriori e approfondite indagini; abbiamo anche informazioni limitate su cosa potrebbe influenzare negativamente la metacognizione. In un recente studio condotto da Cella nel 2014 è emerso che i livelli di autostima influenzano le strategie adottate dai pazienti affetti da schizofrenia nel contesto del programma CR. Coloro i quali possiedono una maggiore autostima usano minori strategie, anche se un elevato numero di strategie migliora gli effetti della terapia. Al momento attuale, non siamo a conoscenza di quale sia il task che facilita maggiormente l'uso delle competenze metacognitive. Questa informazione è di primaria importanza se vogliamo migliorare l'efficienza del programma terapeutico. Per fare ciò è opportuno anche conoscere come le caratteristiche individuali siano in grado di ridurre l'efficienza nello svolgimento dei compiti richiesti. (64)

In conclusione, la Cognitive Remediation Therapy ha dimostrato di avere degli effetti positivi, seppur modesti, in relazione alle difficoltà cognitive dei pazienti affetti da malattia schizofrenica. Possiede dei vantaggi considerevoli in termini di sicurezza, accettabilità da parte dei partecipanti e, se associata ad altri programmi riabilitativi, mostra la capacità di promuovere il recupero funzionale. Gli studi futuri potranno sicuramente chiarire meglio il ruolo della CRT sulla neuroplasticità e sui meccanismi che stanno alla base degli effetti duraturi del trattamento terapeutico.

CAPITOLO 4

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

4.1. Materiali: *CIRCuiTS*

CIRCuiTS (Computerised Interactive Remediation of Cognition – Training for Schizophrenia) è un programma CRT computerizzato che, attraverso una piattaforma dotata di un'ampia gamma di compiti cognitivi, fornisce gli elementi necessari per esercitare diversi domini cognitivi come la memoria, le funzioni esecutive, la memoria di lavoro, l'attenzione, la concentrazione e la velocità di processazione. Trattandosi di un sistema modulare, nuovi compiti possono essere facilmente creati e organizzati in infinite combinazioni di esercizi e, non ultima, vi è la possibilità di sviluppare nuove versioni in lingue differenti. Il programma standard di *CIRCuiTS* è organizzato in cinque livelli, all'inizio dei quali si trova una guida e che si concludono con una sezione personalizzata, con una pagina che può essere utilizzata per prendere appunti. I livelli in questione sono:

1. Introduzione a *CIRCuiTS* (10 compiti)
2. Obiettivi e risultati attesi (20 compiti)
3. Strategie (20 compiti)
4. Abilità di pensiero (20 compiti)
5. Vita quotidiana (20 compiti)

La prima fase è effettuata attraverso un'introduzione al Villaggio, interfaccia che verrà qui di seguito descritta in dettaglio. La seconda fase è rappresentata dall'identificazione e dall'esplorazione dei possibili obiettivi attraverso un lavoro svolto a stretto contatto con il terapeuta; il paziente ha la possibilità di riflettere sui risultati che spera di ottenere, sia che si tratti di risultati minimi e facilmente raggiungibili, sia che siano degli obiettivi raggiungibili a lungo termine.

Alcune persone potrebbero richiedere molto tempo per la scelta dei propri obiettivi, mentre altri soggetti possono conoscerli sin dall'inizio; è possibile, inoltre, che gli obiettivi cambino con l'avanzare del programma terapeutico. Prima di ogni attività sarà possibile scegliere almeno una strategia che possa essere di aiuto nel completamento del compito e successivamente si potrà valutare quanto utile si ritiene sia stata la strategia scelta. Una strategia è uno strumento o una modalità utile al fine di affrontare ed eseguire un compito; ad esempio, ricorrere all'utilizzo di un block notes per prendere appunti potrebbe costituire una

strategia utile a svolgere l'attività richiesta con più facilità e con maggiore efficienza.

La quarta fase prevede il riconoscimento dei propri punti di forza e di debolezza in relazione alle abilità di pensiero; questa identificazione è importante in quanto i punti di forza possono essere sfruttati nello svolgimento delle attività e i punti di debolezza, di contro, possono essere migliorati o potenziati.

Nell'ultima fase del programma riabilitativo, il paziente lavorerà con il terapeuta per capire come utilizzare le nuove abilità e le nuove strategie di pensiero al fine di apportare cambiamenti positivi alla propria vita quotidiana. Si tratta di una tappa importante per comprendere come i punti di forza e le strategie possano essere di aiuto nel superamento delle proprie difficoltà e nel raggiungimento di ciò che si desidera in relazione alla vita quotidiana.

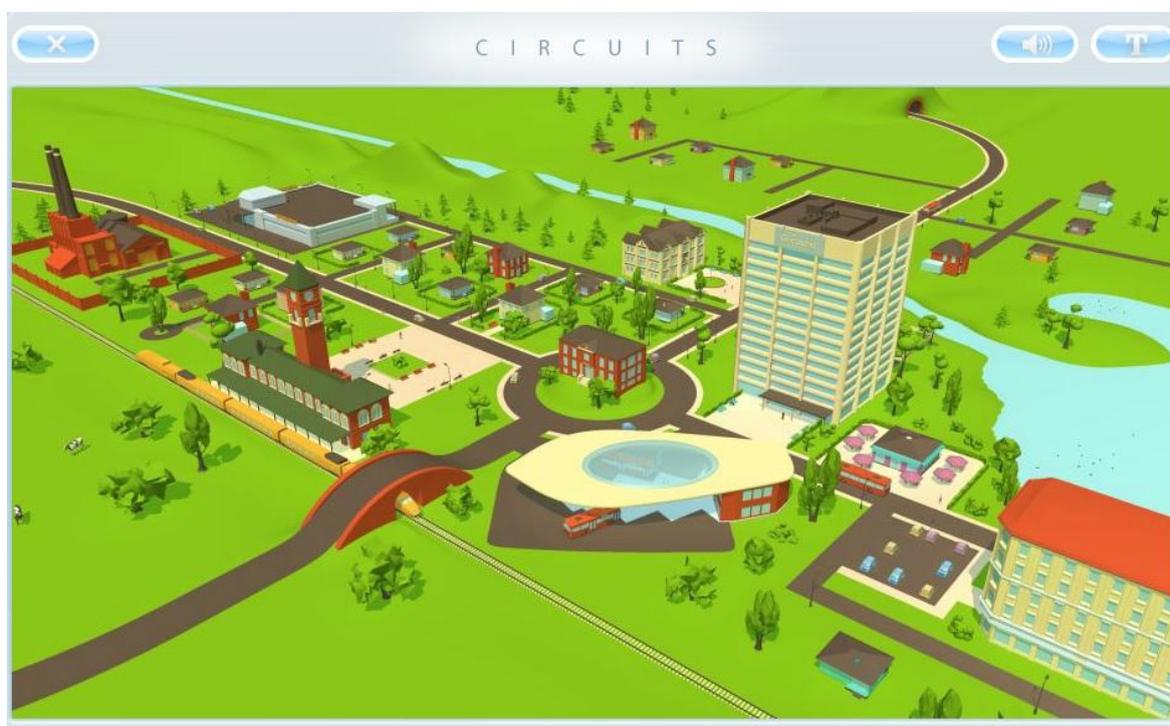
Si tratta di un programma a cui si accede tramite un browser internet, digitando il seguente indirizzo: www.circuitstherapy.com, usando un PC o anche tramite tablet. È preferibile, però, l'utilizzo di tablet con uno schermo di 8 pollici o maggiore, in quanto schermi più piccoli rischiano di rendere difficoltoso lavorare con dettagli più piccoli all'interno dei compiti di *CIRCuiTS*, oltre al fatto che il continuo ingrandimento delle componenti dell'esercizio renderebbe l'attività molto difficile. In questi casi si può anche decidere di avvalersi dell'uso di una tastiera esterna che può essere collegata in qualsiasi momento durante il compito. Vi è, inoltre, un programma utilizzabile senza connessione a internet, che può essere scaricato su un computer fisso o portatile e utilizzato per completare i compiti per casa, fondamentali per un esercizio continuo delle abilità cognitive.

La possibilità di lavorare offline è un'importante risorsa per quei soggetti che non possono fare affidamento su una connessione internet; dopo aver completato una sessione non in linea, però, il computer deve essere collegato a internet e poi sincronizzato con il programma on line in modo da consentire un aggiornamento costante del progresso dell'utente. Al primo ingresso nel sito *CIRCuiTS* apparirà la pagina di accesso, dotata di due finestre: la prima per l'accesso dell'utente e la seconda per quello del terapeuta. Il paziente può effettuare il login inserendo il proprio codice utente (nella forma username – password). Ad ogni accesso si verrà indirizzati al Villaggio di cui si potrà avere una panoramica in qualsiasi momento, selezionando il tasto "*Play Intro*". Nella parte inferiore del monitor vengono indicate sia la fase in cui ci si trova che il compito successivo.

Il Villaggio è composto da diversi edifici, all'interno dei quali si svolgono diverse attività: al Ristorante corrispondono esercizi su situazioni sociali; all'Ufficio e alla Fabbrica, esercizi sul lavoro; al Supermercato, esercizi sugli acquisti. Alla Stazione e alla Stazione degli

autobus si esercitano le abilità utili per viaggiare; nella Mia Casa si trovano ancora esercizi sugli acquisti e sulle situazioni sociali e, infine, in Biblioteca si trovano i libri che potranno rivelarsi utili nel programma *CIRCuiTS*.

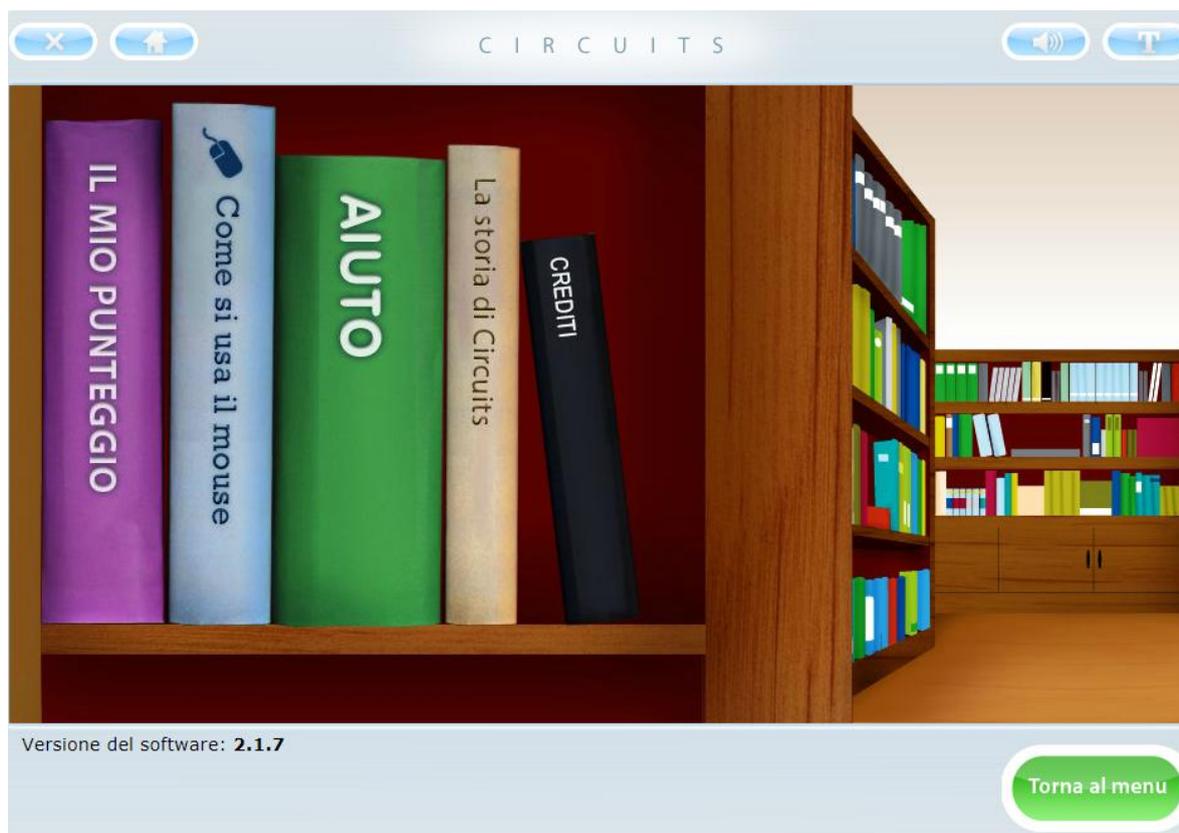
Figura 4 Villaggio virtuale sulla piattaforma CIRCuiTS



In particolare, la Biblioteca si compone di nove libri. Il più importante può essere considerato *"I Miei Progressi"*, che contiene una sintesi dei punteggi ottenuti per tutte le attività completate fino a quel momento e i progressi raggiunti attraverso le diverse tappe del percorso. Sarà possibile poi prendere visione di: *"Come usare un mouse"* e *"Come usare un touch screen"* che permettono, rispettivamente, di seguire un tutorial per l'utilizzo del mouse e del touch screen. Un quarto libro *"Familiarizza con CIRCuiTS"* consente di confrontarsi più da vicino con il programma e *"Che cos'è CIRCuiTS?"* definisce in dettaglio gli obiettivi del metodo spiegando come le strategie applicate e i miglioramenti ottenuti possano essere trasferiti ad abilità di pensiero utili per la vita quotidiana. Al fine di fornire elementi a supporto della scelta del programma riabilitativo in questione vi è il libro *"CIRCuiTS Benefici per te"*.

A delimitare la schermata vi è una cornice grigia nella quale si trovano dei tasti analoghi per tutti i compiti di *CIRCuiTS*; il tasto Villaggio è quello che consente di tornare al villaggio in qualsiasi momento, anche durante lo svolgimento di un compito e il tasto Disconnessione permette di tornare alla pagina di accesso quando si è nel villaggio. Il tasto Orologio, che appare solo quando il soggetto ha iniziato un'attività, tiene traccia del tempo impiegato per lavorare su un compito; il tasto Suono serve per attivare o disattivare il sonoro.

Figura 5 Immagine biblioteca



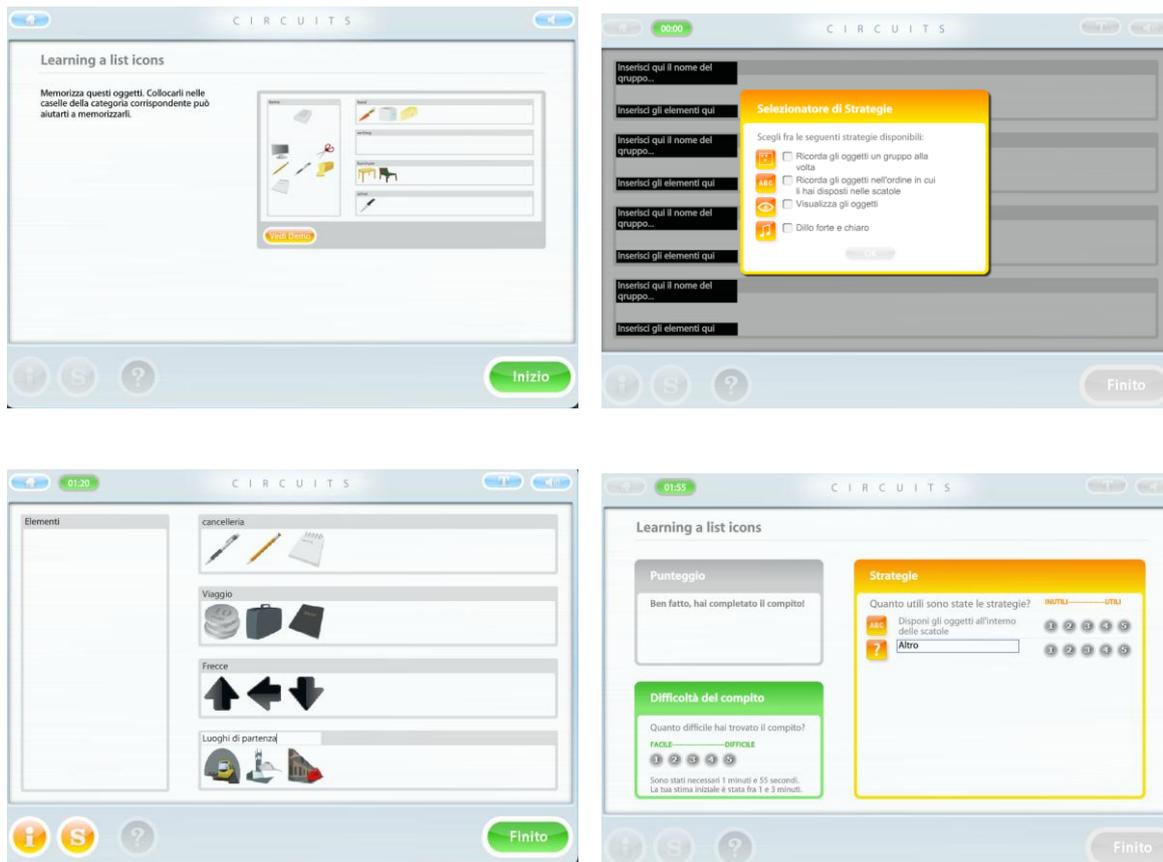
Vi è, inoltre, il tasto Terapeuta che è attivo solo quando il terapeuta è connesso e gli consente di mettere in pausa l'attività, di disegnare sullo schermo, di riavviare l'attività o di stampare la schermata. Nella barra grigia inferiore si trovano tre tasti che sono attivi durante lo svolgimento di tutti i compiti: il tasto Aiuto consente di rivedere le istruzioni e una dimostrazione dell'esercizio da eseguire; il tasto Strategia permette di prendere visione della casella di scelta della strategia da applicare e il tasto Suggerimento è un'icona che fornisce un aiuto circa l'attività. Alla fine del compito apparirà il tasto Fatto (in verde) che consente di passare alla fase successiva. Quando si decide di iniziare un'attività, si verrà in primo luogo indirizzati verso la pagina Introduzione che mostra: le istruzioni per l'esecuzione dell'esercizio, un'immagine di presentazione del compito da svolgere.

Vi è, inoltre, un tasto che quando selezionato darà una dimostrazione dell'attività. Nell'area Compiti ed Esercizi è possibile prendere visione della lista dei compiti di *CIRCuiTS*; una volta selezionato un compito appariranno tutte le versioni disponibili di tale esercizio. Alcuni compiti sono come dei puzzle o dei giochi, altri sono invece più simili ad attività di vita quotidiana; con l'avanzare della terapia, saranno riproposte le stesse attività ma saranno ogni volta leggermente più difficili. In basso a destra si trova il tasto Start/Inizia che il paziente selezionerà non appena sarà pronto a iniziare il compito.

Prima dell'inizio, però, apparirà una schermata in cui viene chiesto al soggetto di dare una

stima della difficoltà del compito e della durata, ossia di quanto tempo pensa ci vorrà a completare l'esercizio. Una seconda schermata che precede l'inizio dell'attività vera e propria presenta un elenco di strategie tra cui il paziente potrà scegliere e quindi selezionare quella che ritiene più opportuno utilizzare nell'esecuzione del compito in questione.

Figura 6 Esempio di svolgimento di un Esercizio



È possibile adesso iniziare e completare l'attività ricorrendo, se necessario, al tasto Aiuto o Strategia, presenti nella cornice inferiore. Al termine dell'esercizio, se il paziente non è stato sufficientemente accurato nell'esecuzione, verrà indirizzato a una pagina di Recupero/Feedback che gli mostrerà le risposte corrette relative alla specifica attività in questione. Qualora non avesse commesso errori, apparirà direttamente una pagina di Riepilogo. Quest'ultima si compone di quattro sezioni: il punteggio ottenuto è riportato in una barra che segna il punteggio da zero a cento; viene poi chiesto al soggetto di indicare la difficoltà (in una scala da uno a cinque) riscontrata nell'esecuzione del compito, e viene contemporaneamente mostrata la difficoltà stimata dal soggetto stesso prima dell'esercizio. La stessa cosa viene fatta per la durata dell'attività: viene riportato il tempo stimato e il

tempo effettivamente impiegato; una stima è considerata buona se si avvicina al tempo effettivo impiegato per lo svolgimento del compito. L'ultima sezione vede la valutazione della strategia utilizzata, valutandone in particolare l'utilità. Le sessioni di terapia possono avere una durata di un'ora, anche se il paziente può lavorare seguendo il proprio ritmo. Durante il programma *CIRCuiTS* la capacità di concentrazione del soggetto dovrebbe migliorare, quindi potrebbe risultare necessario iniziare a lavorare per soli 10 minuti alla volta per poi aumentare gradualmente la quantità di tempo dedicata a una sessione. L'obiettivo da raggiungere per la durata delle sessioni è di circa un'ora.

Per quanto riguarda la frequenza di somministrazione delle sessioni di lavoro, si potrebbe ottenere il massimo risultato da *CIRCuiTS* effettuando una sessione al giorno; se si utilizza il programma meno di tre volte a settimana, potrebbe risultare difficile ricordare ciò che si è fatto durante l'incontro precedente e i miglioramenti potrebbero, pertanto, risultare più lenti. Le attività del programma terapeutico presentano un ordine in funzione della variazione della capacità di pensiero tra i vari compiti: nelle prime sessioni, infatti, verranno assegnati per lo più dei compiti astratti, ossia delle attività che utilizzano immagini e parole che non sono direttamente collegate alla vita reale.

Ulteriori esercizi saranno poi introdotti in maniera graduale. Si tratta di compiti che riguardano più da vicino le attività della vita reale, come il cucinare o il fare acquisti. Il paziente potrà decidere quanto tempo dedicare a una sessione, ma non gli è possibile scegliere quali attività fare o l'ordine in cui svolgerle. Potrà, inoltre, decidere di interrompere la sessione quando lo desidera: è sufficiente la disconnessione. All'accesso successivo, il programma riprenderà da dove era stato interrotto. Il lavoro può essere svolto con l'aiuto di un terapeuta oppure il soggetto può decidere di lavorare in maniera autonoma. L'affiancamento da parte del terapeuta può essere utile nell'aiutare a imparare a usare *CIRCuiTS*, nel comprendere meglio i compiti al fine di trarre il miglior beneficio da essi, oltre al fatto che il terapeuta può intervenire adattando al paziente i compiti da completare; e ancora, il terapeuta può essere d'aiuto nello stabilire gli obiettivi da perseguire, nel migliorare le abilità di pensiero, la metacognizione e nel riflettere su come i compiti del programma terapeutico possano essere trasferiti nella vita quotidiana.

Non è da sottovalutare la potenza della connessione a internet; *CIRCuiTS*, infatti, necessita di una forte connessione. Diversamente dagli altri programmi, *CIRCuiTS* impiega un'interfaccia cognitiva suggerendo al paziente di considerare gli elementi riguardanti la metacognizione, consentendogli di stimare il livello di difficoltà dei compiti. Il software permette, inoltre, al paziente di monitorare e revisionare gli obiettivi personali raggiunti e

non. Questo aiuterà il soggetto a conoscere i compiti e le relative competenze, a riflettere su un'attività prima di eseguirla e pensare alla propria prestazione dopo il completamento di un'attività. *CIRCuiTS* aiuta a migliorare la metacognizione anche chiedendo al paziente di stimare quanto tempo ci vorrà per completare un compito prima di iniziare; dovrà poi confrontare questa stima con il tempo effettivo impiegato per completare l'attività. Ancora una volta, questo aiuterà il soggetto a imparare qualcosa su come affronta i compiti e sul grado di fiducia sulle proprie abilità di pensiero. È un software ideato per un uso indipendente da parte del paziente ma è generalmente gestito con il supporto di un terapeuta.

A questo proposito è stato effettuato uno studio per valutare la fattibilità in autonomia di *CIRCuiTS*. *«Abbiamo primariamente usato CIRCuiTS in soggetti psicotici con supporto individuale del terapeuta. [...] In questo studio abbiamo mirato a valutare l'accettabilità e la fattibilità di CIRCuiTS in formato di gruppo. [...] Abbiamo ipotizzato che la CR di gruppo avrebbe avuto risultati di accettabilità e fattibilità simili rispetto all'approccio individuale.»* (57)

Le sensazioni e le reazioni dei pazienti sottoposti a un trattamento riabilitativo che prevede l'utilizzo di *CIRCuiTS* sono controverse. Da un lato, vi sono gli aspetti positivi rappresentati dal coinvolgimento del partecipante che risulta interessato rispetto a questo nuovo approccio computerizzato, oltre al grado maggiore di autonomia percepita dal soggetto che svolge un lavoro più indipendente in confronto a quello svolto con il metodo classico *pen and paper*. Dall'altro lato, invece, alcuni pazienti percepiscono come negativa la riduzione del contatto con il terapeuta e/o riferiscono di avvertire una sensazione di ansia rispetto all'utilizzo del computer.

Anche il clinico che si occupa della preparazione del programma terapeutico e della somministrazione di questo al paziente può riscontrare in *CIRCuiTS* dei pro e dei contro. Tra gli elementi ritenuti positivi troviamo la riduzione della preparazione dei materiali da utilizzare durante le sessioni terapeutiche, alti livelli di supporto forniti dal terapeuta nel contesto del programma riabilitativo, una registrazione dettagliata e automatica dei punteggi ottenuti dai partecipanti nei vari tasks e la possibilità di somministrare la CRT a gruppi di pazienti. Di contro, gli scetticismi legati a *CIRCuiTS* riguardano soprattutto il dubbio se questo tipo di approccio terapeutico possa sortire risultati concreti.

Dal punto di vista dei ricercatori, gli elementi positivi riferiti sono diversi: al primo posto si colloca sicuramente la possibilità di avere accesso a un'enormità di dati che hanno il vantaggio di essere registrati e caricati on-line automaticamente. Una consistente quantità di dati specifici sarebbe accessibile a livello internazionale. Questo aspetto, tuttavia, potrebbe

correre il rischio di creare un sovraccarico di dati. Alla fine del percorso riabilitativo i pazienti possono avvertire diverse sensazioni: possono essere tristi, in conseguenza della fine del trattamento, possono essere felici, in relazione all'inizio di qualcosa di nuovo o ancora possono sentirsi sollevati o provare un misto delle sensazioni descritte. Terminata la terapia classica che prevede il supporto fornito dal terapeuta, il paziente può decidere di continuare con *CIRCuiTS* da solo. È importante, in ogni caso, che il soggetto applichi le strategie nella vita quotidiana al fine di perseguire i propri obiettivi.

4.2. Metodi e soggetti

L'approccio terapeutico in questione è basato sull'applicazione della CRT in una sua particolare e innovativa veste. La terapia di rimedio cognitivo si serve di un software, *CIRCuiTS*, progettato presso l'Istituto di Psichiatria, Psicologia e Neuroscienze del King's College di Londra dalla Dott.ssa Clare Reeder e dalla Prof.ssa Till Wykes. Il gruppo di ricerca è altresì composto da Rumina Taylor, Adam Crowther e dal 'National Young People's Mental Health Advisory Group'. Per quello che riguarda invece l'aspetto informatico, il software *CIRCuiTS* è stato realizzato dall'agenzia tecnica londinese SPIKA Ltd. Le risorse per sostenere lo sviluppo di *CIRCuiTS* sono state fornite da generose donazioni da parte di Sir Bernard Schreier del CP Holdings Ltd, dalla Garfield Weston Foundation e dalla The Maudsley Charity. La ricerca e il sostegno allo sviluppo sono stati offerti, inoltre, dal Medical Research Council, dal National Institute for Health Research (Research for Patient Benefit, Biomedical Research Centre for Mental Health, Programme Grants for Applied Research) e attraverso il continuo supporto del King's College London.

L'Unità Operativa di Psichiatria del Policlinico Universitario di Palermo, in collaborazione con il King's College di Londra, ha progettato uno studio dal titolo "Validazione della Tecnica di Rimedio Cognitivo *CIRCuiTS* – Computerised Interactive Remediation of Cognition Training for Schizophrenia" che vede l'applicazione del metodo sopra descritto di riabilitazione cognitiva nel paziente affetto da schizofrenia.

Il team di ricerca ha completato la prima fase dello studio che consiste nell'adattamento e nella traduzione in lingua italiana del software *CIRCuiTS*, la valutazione della fattibilità e uno studio pilota per saggiarne l'efficacia. Si tratta di un lavoro non banale dal momento che i compiti descritti e richiesti al paziente nel programma terapeutico sono eterogenei e specifici. Considerato, inoltre, il target a cui sono indirizzati i tasks in questione è chiaro come sia necessario far ricorso a una terminologia facilmente comprensibile oltre che a un'interfaccia che risulti chiara e semplice per il soggetto; si tratta, infatti, di pazienti affetti

da malattia schizofrenica che presentano dei deficit anche gravi in termini di funzionamento cognitivo. In funzione di ciò, pertanto, la traduzione in lingua italiana si è rivelata una fase non indifferente dello studio poiché determinante ai fini dei risultati ottenibili in relazione alla somministrazione della terapia di rimedio cognitivo. Attualmente, la ricerca sta procedendo con la selezione dei pazienti da includere nel trial, nel rispetto di specifici criteri di inclusione e di esclusione.

I partecipanti sono stati reclutati tra i pazienti afferenti all'Ambulatorio dell'U.O. di Psichiatria della AOUP P. Giaccone di Palermo e fra i pazienti residenti presso la Comunità Terapeutica Assistita "Karol", già Clinica Stagno. A seguito di una spiegazione dello studio, è stato ottenuto il consenso informato scritto da parte di tutti i partecipanti. I criteri di inclusione necessari affinché il soggetto potesse essere inserito nello studio sono rappresentati da:

- Inquadramento del soggetto all'interno dello spettro schizofrenico: pazienti con diagnosi di malattia schizofrenia in accordo con i criteri previsti dal DSM- 5;
- Presa in carico del paziente presso l'Ambulatorio dell'U.O. di Psichiatria da almeno un anno;
- Età compresa tra 17 e 65 anni;
- Presenza di deficit cognitivo (scarse performance in memoria – Digit Span) e/o scarsa flessibilità cognitiva (mostrata al WCST) in associazione a uno scarso funzionamento sociale (punteggio di 2 o maggiore in Social Behaviour Schedule).
- I criteri di esclusione sono rappresentati, invece, da:
 - Cambio di terapia durante la fase di trattamento dello studio;
 - Storia di abuso o di dipendenza da sostanze;
 - Deficit cognitivi dovuti a cause organiche (lesioni neurologiche anche acquisite);
 - Grave insufficienza mentale (QI < 65).

Il reclutamento è avvenuto attraverso la compilazione del consueto modulo per la richiesta di presa in carico per sessioni di psicoterapia, riportando la dicitura "CIRCuiTS", così da specificare la tipologia di terapia a cui si vorrebbe indirizzare il paziente.

Si tratta di uno studio pilota a singolo cieco controllato randomizzato; è uno studio clinico sperimentale che permette di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento in una determinata popolazione, confrontando l'effetto del trattamento sperimentale con quello ottenuto in soggetti sottoposti a terapia standard o a nessuna terapia.

Questo tipo di studio si caratterizza per essere controllato (controlled), in quanto i soggetti coinvolti vengono suddivisi in due gruppi: il gruppo o braccio sperimentale, che viene

sottoposto alla CRT con *CIRCuiTS* in aggiunta al normale trattamento farmacologico (gruppo di trattamento), e il gruppo o braccio di controllo che riceve, in questo caso, esclusivamente il trattamento farmacologico consueto (gruppo di controllo).

Lo studio in questione prevede, inoltre, una randomizzazione; ciò sta a significare che l'assegnazione del trattamento ai soggetti avviene attraverso l'uso di un metodo casuale. La randomizzazione aumenta la probabilità che altre variabili, non considerate nel disegno dello studio, si distribuiscano in maniera uniforme nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo facendo sì che le differenze eventualmente osservate tra i due gruppi possano essere attribuite al trattamento.

Il ricorso all'assegnazione random però non garantisce che i gruppi così generati siano perfettamente identici e che le differenze osservate non siano legate a sbilanciamenti casuali tra i due gruppi; l'analisi statistica, pertanto, tiene conto di questa possibilità e la quantifica nella presentazione dei risultati. Lo studio clinico controllato randomizzato è uno studio prospettico che prevede che la sperimentazione venga condotta parallelamente nei due gruppi e che i risultati ottenuti vengano analizzati alla fine dello studio.

Dopo una preliminare valutazione realizzata attraverso una batteria neuropsicologica (T0 – settimana 0), i partecipanti saranno assegnati al “gruppo di trattamento” o al “gruppo di controllo”; i soggetti saranno poi valutati con follow-up a 12 settimane (T1 – post terapia) e a 26 settimane (T2 – 3 mesi dopo l'interruzione della terapia).

L'intervento sperimentale ha previsto un trattamento della durata massima di 40 sessioni da completare nell'arco di 12 settimane; il programma terapeutico è stato strutturato sulla base delle competenze specifiche del partecipante e ogni sessione consisteva in compiti astratti finalizzati al miglioramento delle strategie di processamento dell'informazione e delle abilità metacognitive necessarie per lo svolgimento di compiti più complessi. In questa fase, il terapeuta è stato disponibile durante ogni sessione fino a quando non riterrà il paziente in grado di portare avanti il trattamento terapeutico indipendentemente.

4.3. Obiettivi della ricerca

La schizofrenia è da molti anni al centro dell'interesse della ricerca in ambiente psichiatrico, ma solo in tempi recenti gli studi si sono concentrati sulla compromissione della componente cognitiva. In particolare, gli aspetti neurocognitivi della malattia

rivestono oggi un'importanza centrale poiché indicatori, ancor più che della sintomatologia positiva, dell'outcome funzionale. Lo studio in questione si propone di introdurre e descrivere un modello di CRT che si pensa possa essere di aiuto nello sviluppo futuro della terapia di rimedio cognitivo e che possa implementare i risultati ottenuti nell'ambito dei deficit delle funzioni cognitive.

Gli obiettivi dello studio "Validazione della Tecnica di Rimedio Cognitivo *CIRCuiTS*" sono costituiti da:

1. Stimare l'efficacia della CRT utilizzando *CIRCuiTS* in una versione italiana (outcome primario);
2. Raccogliere evidenze degli effetti della CRT con *CIRCuiTS* sul funzionamento sociale e misurare il grado di soddisfazione e l'accettabilità da parte dei partecipanti (outcome secondario).

Un altro aspetto da non sottovalutare è quello relativo alla valutazione degli effetti della terapia computerizzata e della comparazione di questi con i successi ottenuti grazie alla classica tecnica di riabilitazione cognitiva che prevede l'uso di carta e penna. *CIRCuiTS* è un programma di *cognitive remediation* che si propone di migliorare le abilità di pensiero. Queste, infatti, permettono al soggetto di concentrarsi, di ricordare, di essere organizzato, di fare progetti e di comprendere ciò che accade nel mondo circostante. Le abilità di pensiero su cui *CIRCuiTS* può intervenire, e quindi rivelarsi utile, sono molteplici. Tra queste risulta essere di rilievo sicuramente la memoria, di cui ci si può servire al fine di ricordare informazioni importanti, eventi o persone. Inoltre, essa risulta essere fondamentale per la pianificazione di un percorso o per conservare traccia di una conversazione o di una storia. In particolare, la memoria verbale è stata valutata attraverso Digit Span, composto da due differenti test: Digits Forward (ripetizione di cifre in avanti) e Digits Backward (ripetizione di cifre al contrario). Il test prevede che l'esaminatore legga una sequenza numerica (un numero al secondo); quando la sequenza viene ripetuta correttamente dal soggetto, l'esaminatore procede con la lettura della sequenza successiva che sarà più lunga rispetto alla precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri.

La memoria non verbale è stata, invece, valutata mediante il Rey Osterrieth Complex Figure Recall. Anche la concentrazione può riflettere dei benefici derivanti da *CIRCuiTS*; è facile, infatti, notare quando la concentrazione viene meno, per esempio nel

momento in cui risulta difficoltosa la lettura di un libro oppure seguire un programma TV. Altro aspetto è quello della pianificazione, in termini di costruzione di un pensiero prima di metterlo in atto e di decisione del miglior percorso da seguire per un appuntamento o nell'organizzazione della stesura di una lettera. Pianificazione significa però, oltre che mantenere il proprio piano in mente, modificarlo se necessario.

Un'ulteriore abilità su cui il programma riabilitativo si propone di intervenire è rappresentata dalla flessibilità di pensiero che consente al soggetto di spostare la propria attenzione e svolgere due attività contemporaneamente, come scrivere una mail mentre si parla con qualcuno. Questa capacità permette, inoltre, di cambiare opinione e impedisce, pertanto, di rimanere ancorati a una singola idea. Nell'approccio terapeutico descritto, maggiore enfasi è posta sui cambiamenti nelle performance, basati non solo sullo sviluppo di nuovi schemi, ma soprattutto sull'uso di tali schemi in nuove situazioni. Questo transfer è di vitale importanza.

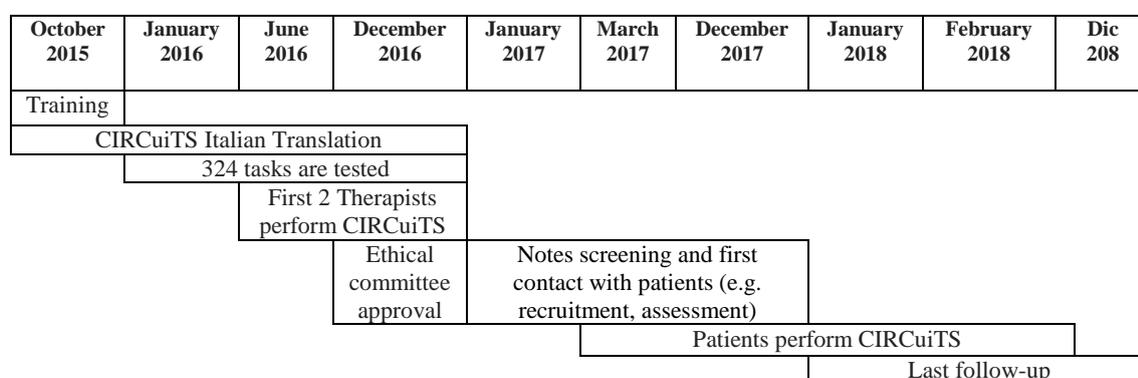
Tali interventi cognitivi hanno, infatti, un obiettivo superiore: avere effetto sul comportamento piuttosto che determinare un mero incremento dei punteggi ottenuti nei test neuropsicologici. Migliorare tali competenze può contribuire a migliorare la qualità di vita; imparare una nuova strategia di memoria può, ad esempio, aiutare a ricordare la lista della spesa o un appuntamento importante con maggiore facilità. Ogni compito di *CIRCuiTS* utilizza, infatti, delle competenze importanti anche nella vita quotidiana. È opportuno che il paziente, durante lo svolgimento di ciascun compito del programma, provi a pensare alle capacità che potrebbero essere importanti per la vita; allo stesso modo, durante le attività quotidiane dovrebbe cercare di ricordare alcune delle strategie o delle abilità che ha utilizzato ed esercitato in *CIRCuiTS* e dovrebbe provare ad applicarle a questa nuova situazione. Questo è molto importante e potrebbe richiedere una certa pratica nel corso del tempo. Il modello è basato non solo sulla modifica di specifici processi cognitivi ma risulta di fondamentale importanza l'aspetto metacognitivo. La metacognizione fa riferimento alla capacità di riflettere sulle proprie abilità cognitive e di adattare a queste il funzionamento cognitivo. Conoscere i propri punti di forza e di debolezza risulta fondamentale affinché il paziente possa comprendere meglio a quali strategie ricorrere, utili a mettere in atto cambiamenti positivi nella vita quotidiana. Dunque, nel momento in cui i soggetti possiedono la consapevolezza delle proprie difficoltà, essi hanno la possibilità di effettuare degli aggiustamenti che possano essergli d'aiuto in termini di outcome funzionale.

Le analisi statistiche si sono basati su un modello lineare misto basato sulla massima verosimiglianza che ha permesso di modellare simultaneamente i dati a 12 e 26 settimane. Così da tonere delle stime di effetti di gruppo.

4.4. Risultati

In totale 111 persone sono state randomizzate tra il gennaio 2017 e il 28 febbraio 2018. La valutazione finale del follow-up è avvenuta il 09 dicembre 2018 (vedi figura 7).

Figure 7. Timetable of the studies



La tabella 1 mette a confronto le caratteristiche socio-demografiche e neuropsicologiche di T0 dei pazienti sottoposti a terapia con CIRCuiTS (N = 28) e il gruppo di controllo (N = 18). I pazienti che hanno aderito a CIRCuiTS sono paragonabili ai controlli in tutte le caratteristiche socio-demografiche, una parte dello stato di vita. Tuttavia, questa differenza non è più significativa dopo la rimozione dello stato di vita della comunità terapeutica (Fisher ex-test (3)= 4.559, p =, 080). Sono anche paragonabili in termini di terapia riabilitativa, diagnosi e in termini di percentuali di abbandono al T1. Nessuna differenza è stata rilevata nei sintomi, nel funzionamento sociale e in nessuno dei test neuropsicologici a parte gli errori conservativi. I pazienti sottoposti al trattamento hanno maggiori probabilità di essere perseveranti e fanno più errori nel test del Wisconsin rispetto ai pazienti non aderenti (z = -2.13, p = .033; z = -2.41, p = .015).

Il gruppo sperimentale sottoposto al trattamento ha completato il programma CIRCuiTS con una mediana di sessioni pari a 22.

Tabella 1: Caratteristiche socio demografiche del campione

	CIRCuiTS (N = 27)	Controllo (N = 18)	CONFRONTI
Età Media (DS)	39 (10.37)	44.89(10.48)	U Mann-Whitney p=0.07
Genere, N (%)			Fisher exact test p=0.495
Maschi	22 (78.6)	12 (66.7)	
Femmine	6 (21.4)	6 (33.3)	
Scolarità, N (%)			Fisher exact test p=0.520
Licenza Media	18(67.7)	14(82.4)	
Diploma	6 (22.2)	2(11.8)	
Laurea	3 (11.1)	1 (5.9)	
Stato abitativo, N (%)			Fisher exact test p=0.041
Soli	-	1(6.2)	
Genitori	13(48.1)	7(43.8)	
Altri familiari	1(3.7)	4(25)	
Comunità terapeutica	13 (48.1)	4 (25)	
Stato Civile, N (%)			Fisher exact test p=0.862
Single	22 (78.3)	13 (72.2)	
Sposati/ relazione stabile	5 (17.9)	4 (22.2)	
Separati/vedovi	1 (3.6)	1 (5.6)	
Riabilitazione Psichiatrica, N (%)			Fisher exact test p=0.378
SI (Attuale e passata)	15 (55.6)	5 (35.7)	
NO	12 (44.4)	9 (64.3)	
Drop-out, N (%)	7 (25)	6 (33)	Fisher exact test p=0.738
IQ M (SD)	77.93 (15.95)	90.20 (21.59)	z = -1.68, p = .09
PANSS M (SD)			
Positiva	12.85 (4.40)	12.87 (4.96)	z = -.14, p = .88
Negativa	17.41 (7.89)	16.93 (9.75)	z = -.59, p = .55
Generale	35.30 (9.56)	31.40 (7.86)	z = -1.27, p = .20
GAF Social M (SD)	60.59 (13.34)	58.40 (12.17)	z = -.72, p = .47
ROSEMBERG M (SD)	21.85 (5.96)	23.00 (6.12)	z = -.29, p = .77
REY-FIGURA COMPLESSA M (SD)			
Copy			
Recall	25.53 (8.59)	29.36 (6.57)	z = -1.55, p = .12
	6.18 (5.20)	8.71 (5.03)	z = -1.32, p = .18
DIGIT SPAN M (SD)			
Forward	4.83 (0.94)	4.76 (0.83)	z = -.16, p = .87
Backward	2.64 (1.25)	3.06 (1.27)	z = -.74, p = .45
WISCONSIN TEST M (SD)			
Perseverative	28.41 (18.40)	17.00 (14.11)	z = -2.13, p = .03
Total errors	47.70 (23.44)	30.33 (22.78)	z = -2.41, p = .01
Cat.completed	3.52 (2.00)	4.33 (2.12)	z = -1.29, p = .19

La Tabella 2 mostra i risultati delle analisi statistiche che hanno valutato l'efficacia del trattamento. Abbiamo trovato miglioramenti significativi nel funzionamento esecutivo al post-trattamento ($p = 0,001$) e una tendenza al miglioramento per la memoria di lavoro ($p=0,07$), a favore dei pazienti che hanno partecipato al trattamento CIRCuiTS. Le analisi dei risultati dell'outcome secondario dimostrano un significativo cambiamento della condizione psicopatologica generale dei partecipanti a CIRCuiTS ($p<0.001$) con un trend, non statisticamente significativo ($p= 0.081$), riguardante il miglioramento del funzionamento sociale al post-trattamento..

Tab.2 Effetti stimati del gruppo a 12 e 26 settimane

Outcome	T0 Baseline		T1 a 12 settimane		T2 a 26 settimane		Stime Medie Marginali ^c		
	Casi M ^a (DS) ^b	Controlli M (DS)	Casi M (DS)	Controlli M (DS)	Casi M (DS)	Controlli M (DS)	Casi M (DSE) ^c [IC] ^d	Controllo M (DSE) [IC]	F p value
Outcome Primari									
Memoria verbale a BT	4.79 (0.91)	4.48 (0.55)	5.23 (0.96)	4.91 (0.78)	5.23 (0.96)	4.67 (1.12)	5.12 (0.17) [4.75-5.48]	4.68 (0.29) [4.07-5.30]	0.55 <i>p=0.56</i>
Working Memory	2.82 (1.03)	3.41 (1.26)	3.38 (0.88)	2.99 (0.80)	3.58 (0.98)	3.61 (1.21)	3.26 (0.18) [2.88-3.64]	3.34 (0.31) [2.70-3.98]	2.50 <i>p=0.07</i>
Memoria Visuo-Spaziale BT	23.36 (8.32)	23.39 (7.76)	30.00 (6.52)	23.14 (11.40)	28.92 (7.11)	24.00 (10.45)	28.42 (1.67) [25.03-31.82]	23.51 (2.78) [17.77-29.24]	1.20 <i>p=0.295</i>
Memoria Visuo-spaziale LT									
Funzioni Esecutive	26,35 (13,54)	14,57 (7,59)	11,85 (7,38)	21,14 (17,99)	11,85 (7,38)	22,57 (14,40)	15,81 (1,84) [12.01-19.61]	19.42 (3.11) [13.00-25.85]	11,05 <i>p=0.003</i>
Outcome secondari									
Sintomi Positivi	12.65 (3.89)	12.43 (3.01)	10.90 (4.15)	13.14 (3.62)	9.75 (3.55)	10.11 (3.46)	11.10 (0.75) [9.55-12.64]	12.23 (1.26) [9.62-14.85]	1,938 <i>p=0.162</i>
Sintomi Negativi	17.26 (5.98)	16.29 (4.15)	15.16 (6.64)	17.57 (5.02)	14.21 (6.71)	16.71 (5.76)	15,54 (1,33) [12,79-18,29]	16,85 (2,19) [12,32-21,38]	3,488 <i>p=0.059</i>
Psicopatologia	33.90 (9.23)	31.00 (5.06)	28.40 (9.51)	34.43 (7.45)	25.30 (6.63)	33.86 (10.15)	29.20 (1.68) [25.73-32.66]	33.09 (2.84) [27.23-38.95]	8.952 <i>p<0.001</i>
Autostima	28,35 (5,41)	29,86 (5,01)	31,40 (5,02)	31,14 (5,33)	30,90 (6,21)	28,29 (8,67)	30.21 (1.10) [27.93-32.50]	29.76 (1.87) [25.90-33.62]	1,58 <i>p=0.219</i>
Funzionamento sociale	61,35(12,74)	57,57(10,42)	72,00 (9,67)	56,14 (9,04)	70,50 (14,16)	60,14 (10,74)	67.95 (2.21) [63.39-72.51]	57.95 (3.74) [50.24-65.65]	3,03 <i>p=0,081</i>

^a Media; ^b Deviazione standard; ^c Deviazione standard di Errore; ^d Intervallo di Confidenza al 95%; ^e Modello Lineare Generalizzato a Misure Ripetute.

4.5. Discussione

Sia la post terapia che il follow-up a 3 mesi del gruppo CIRCuiTS hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore nei punteggi WCST dopo l'esperienza riabilitativa con CIRCuiTS, un dato interpretabile come importante poiché questo è il principale *driver* cognitivo del miglioramento del funzionamento. I cambiamenti negli altri domini cognitivi non erano significativamente diversi tra i gruppi, anche se il trend osservabile nella working-memory risulta un dato incoraggiante alla luce dei casi di deterioramento delle abilità visuo-spaziali nell'arco di 3 anni in un campione di persone con schizofrenia cronica (65): coloro i quali hanno effettuato il trattamento con CIRCuiTS potrebbero essere protetti dal declino cognitivo.

È stato osservato che il numero medio delle sedute è risultato inferiore al previsto e di conseguenza potrebbe essere stato insufficiente per miglioramenti cognitivi aspettati. In effetti il gruppo di ricerca del Kings College ha osservato in un recente studio (66) un maggiore punteggio al WCST e miglioramenti del funzionamento sociale post-trattamento se associati a più sessioni di terapia, poiché il principale meccanismo di cambiamento teorico per CIRCuiTS, oltre alla *massive-practice*, avviene attraverso lo sviluppo della conoscenza metacognitiva e della regolamentazione metacognitiva, compreso l'uso di strategie per un approccio più sistemico e organizzato ai compiti. Un significativo miglioramento nella memoria visiva immediata è associato ad un numero medio più alto di compiti svolti all'interno delle sessioni e da un numero medio più alto di strategie valutate utili dai pazienti. Ciò è coerente con la pratica e l'uso della strategia che sono i principali meccanismi del cambiamento cognitivo.

Parte di questi risultati confermano la necessità di implementare lo studio, strutturando un trial clinico che possa confermare questi primi dati, che si inseriscono all'interno di un ampio progetto di collaborazione con il King's College di Londra iniziato nel 2015.

Per incrementare ulteriormente la nostra comprensione dei meccanismi di azione della Cognitive Remediation Therapy, gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sull'esplorazione a lungo termine degli effetti del trattamento e investigare l'influenza di eventuali variabili moderatrici degli effetti. Sebbene siamo ottimisti, gli effetti della CRT sono ancora modesti e, al fine di migliorarli, ulteriori ricerche sono necessarie. Modelli di cognizione sono essenziali per lo sviluppo degli interventi terapeutici e, certamente, anche la valutazione e la gestione delle difficoltà cognitive necessitano di ulteriori indagini. Queste ricerche potrebbero anche condurre a cambiamenti nel

contesto dei programmi di riabilitazione stessi che sono generalmente concentrati sul miglioramento della conoscenza e su abilità specifiche ma che raramente esercitano l'applicazione delle capacità acquisite a situazioni di vita reale. Il nostro modello suggerisce che l'incremento in termini di efficienza nel processamento cognitivo porterà al successo e al miglioramento delle performance nei tasks individuali. Comunque, identifichiamo anche la metacognizione come un elemento variabile nel transfer dell'apprendimento da una situazione all'altra; gli psicopatologi hanno, quindi, la necessità di identificare i parametri che sono in grado di influenzare aspetti specifici della metacognizione. Pertanto, al fine di sviluppare un'efficace terapia cognitiva abbiamo bisogno di concentrarci, non solo sulla pianificazione di uno specifico trattamento, ma anche sullo sviluppo di modelli cognitivi di performance in soggetti affetti da schizofrenia e sull'identificazione delle abilità cognitive correlate all'outcome funzionale.

La Cognitive Remediation Therapy rappresenta una tecnica finalizzata al miglioramento del funzionamento cognitivo; non si tratta di una terapia psicologica completa. Pertanto, potrebbe essere vantaggioso utilizzare la CRT come precursore di altri programmi riabilitativi, così che i miglioramenti cognitivi possano immediatamente rappresentare un beneficio per lo sviluppo di altre abilità.

Bibliografia

1. de Girolamo G, Angermeyer MC, Dohrenwend B, Levav I, Shrout P, et al. Epidemiologia della schizofrenia: lo stato dell'arte, *Epidemiology and Psychiatric Science*, Cambridge University Press, 1993; Vol 2(1): 1–6.
2. Tortorella A, Albert U, Nivoli AMA, Erfurth A, Colom F, Maina G. Mixed states: still a modern psychopathological syndrome?, *Journal of Psychopathology*, Pacini Editore Srl, 2015; Vol 21(4): 332–340.
3. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5° edizione (DSM-5), Milano, Raffaello Cortina Editore, 2014; 101– 141.
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci, *Nature*, 2014; Vol 511(7510): 421– 427.
5. Tényi T, Hajnal A, Csábi G. The importance of research on the relatives of schizophrenia patients? Towards endophenotypic markers, *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*, 2015; Vol 17(2): 545.
6. Winnicott DW, *Sviluppo affettivo e ambiente*, Roma, Armando Editore, 2013.
7. Amaddeo F, Tansella M, Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G, et al. Urbanicity and schizophrenia. From statistical association to causality?, *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, Cambridge University Press, 2006; Vol 15(4): 239–241.
8. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density, *Schizophrenia Bulletin*, Oxford University Press, 2013; Vol 39(1): 22– 32.
9. Hubel DH. *Principles, practices, and positions in neuropsychiatric research*, Amsterdam, Elsevier, 2013: 301–307.
10. Elia C. Per un'interpretazione psicodinamica della schizofrenia, *Setting*, FrancoAngeli Editore, 2015; Iss 36: 79–89.
11. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder, *The Journal of Clinical Psychiatry*, Physicians Postgraduate Press, 2006; Vol 67(10): 10–12.
12. O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia, *Advances in Psychiatric Treatment*, The Royal College of Psychiatrists, 2000; Vol 6(3): 161–168.
13. Cella M, Reeder C, Wykes T. Cognitive remediation in schizophrenia-now it is really getting personal, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, Elsevier, 2015; Vol 4:

147–151.

14. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A Meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia, *Neuropsychology Review*, Kluwer Academic Publishers, 2005; Vol 15(2): 73–95.
15. Borriello A, Dionisi A, Iannucci C, Balbi A. Paziente schizofrenico in un contesto psichiatrico pubblico, *Rivista di Psichiatria*, 2002; Vol 37(1): 20–28.
16. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2014; Vol 158(1–3):156–162.
17. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB, Altman DG, Bland JM, et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2011; Vol 132(2–3): 220–227.
18. Badcock JC, Dragović M, Waters FAV, Jablensky A. Dimensions of intelligence in schizophrenia: evidence from patients with preserved, deteriorated and compromised intellect, *Journal of Psychiatric Research*, Elsevier, 2005; Vol 39(1): 11–19.
19. Luck SJ, Gold JM. The construct of attention in schizophrenia, *Biological Psychiatry*, Elsevier, 2008; Vol 64(1): 34–39.
20. Vita A. *La riabilitazione cognitiva della schizofrenia-Principi, metodi e prove di efficacia*, Springer Italia, 2013.
21. Gold J, De Girolamo G, Brambilla L, Cappa S, Mazzi F, O'donnell K, et al. Schizofrenia e funzioni cognitive: una revisione critica della letteratura, *Rivista di Psichiatria*, 2002; Vol 37(2): 53–60.
22. Orellana G, Slachevsky A, Peña M, Andreasen N, Joyce E, Roiser J, et al. Executive attention impairment in first-episode schizophrenia, *BMC Psychiatry*, BioMed Central, 2012; Vol 12(1): 154.
23. Sanz JC, Gómez V, Vargas ML, Marín JJ. Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia, *Cognitive and Behavioral Neurology*, 2012; Vol 25(2): 63–71.
24. Làdavas E, Berti A. *Neuropsicologia*, 3° edizione, Bologna, Il Mulino, 2014.
25. Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms, *Neuropsychology Review*, Kluwer Academic Publishers; 2003; Vol 13(2): 43– 77.
26. Vöhringer PA, Barroilhet SA, Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review, *Frontiers in Psychiatry*, 2013; Vol4: 87.

27. Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland JD. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia, *Biological Psychiatry*, Elsevier, 2008; Vol 64(1): 18–25.
28. Park S, Gooding DC. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis, *Schizophrenia Research: Cognition*, Elsevier, 2014; Vol 1(3): 127–136.
29. Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Elsevier, 2014; Vol 123: 45–54.
30. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, American Medical Association, 2009; Vol 66(8): 811–822.
31. Glahn DC, Cannon TD, Gur RE, Ragland JD, Gur RC. Working memory constrains abstraction in schizophrenia, *Biological Psychiatry*, Elsevier, 2000; Vol 47(1): 34–42.
32. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S, Albee GW, Lane EA, et al. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia, *Psychological Medicine*, Cambridge University Press, 2012; Vol 42(4): 743–755.
33. Xu JQ, Hui CL, Longenecker J, Lee EH, Chang WC, Chan SK, et al. Executive function as predictors of persistent thought disorder in first-episode schizophrenia: a one-year follow-up study, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2014; Vol 159(2): 465–470.
34. Schwartz S. *Language and cognition in schizophrenia* (Psychology Library Editions: Psycholinguistics), Londra, Psychology Press, Routledge, 2013.
35. Radanovic M, Sousa R T de, Valiengo L, Gattaz WF, Forlenza OV. Formal thought disorder and language impairment in schizophrenia, *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2013; Vol 71(1): 55–60.
36. Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, Harvey PD, Heaton RK, et al. Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop, *Schizophrenia Bulletin*, Oxford University Press, 2007; Vol 33(3): 805–822.
37. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms, *American Journal of Psychiatry*, American Psychiatric Association, 2006; Vol 163(3): 418–425.

38. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2011; Vol 125(2): 152–160.
39. Stratta P, Bustini M, Daneluzzo E, Rossi A. La valutazione della capacità metacognitiva nel disturbo schizofrenico: dalla funzione cognitiva al mondo reale, *Italian Journal of Psychopathology*, 2008; Vol 14(1): 75–79.
40. Lysaker PH, Dimaggio G. Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: implications for developing treatments, *Schizophrenia Bulletin*, Oxford University Press, 2014; Vol 40(3): 487–491.
41. Lysaker PH, Carcione A, Dimaggio G, Johannesen JK, Nicolo G, Procacci M, et al. Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Munksgaard International Publishers, 2005; Vol 112(1): 64–71.
42. Van Donkersgoed RJ, De Jong S, Van der Gaag M, Aleman A, Lysaker PH, Wunderink L, et al. A manual-based individual therapy to improve metacognition in schizophrenia: protocol of a multi-center RCT, *BMC Psychiatry*, BioMed Central, 2014; Vol 14(1): 27.
43. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2004; Vol 72(1): 21–28.
44. Tsang HWH, Bell MD, Cheung V, Tam KL. Integrated supported employment plus cognitive remediation training for people with schizophrenia, *Hong Kong Medical Journal*, 2016; Vol 22(2): 15–18.
45. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, 2012; Vol 213: 11–37.
46. Kaneko Y, Keshavan M. Cognitive remediation in schizophrenia, *Clinical Psychopharmacology Neuroscience*, The Korean College of Neuropsychopharmacology, 2012; Vol 10(3): 125–135.
47. Roder V, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective?, *Schizophrenia Bulletin*, Oxford University Press, 2006; Vol 32 (Suppl 1): 81–93.
48. De Peri L, Cacciani P, Castelluccia S, Fierro L. Il training cognitivo della Terapia Psicologica Integrata (IPT): prove di efficacia, In: *La Riabilitazione Cognitiva della Schizofrenia*, Milano, Springer, 2013; 203–207.
49. Bechi M, Zanoletti A, Cavallaro R. Cogpack®: prove di efficacia, In: *La*

- riabilitazione cognitiva della schizofrenia*, Milano, Springer, 2013; 161–167.
50. Fresi F, Poletti S, Cavallaro R. Cogpack®: presupposti, descrizione e metodi a confronto, In: *La riabilitazione cognitiva della schizofrenia*, Milano, Springer, 2013; 151–60.
 51. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta- analysis of cognitive remediation in schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, American Psychiatric Association, 2007; Vol 164(12): 1791–1802.
 52. Borriello A, Balbi A, Menichincheri RM. Valutazione di efficacia del training cognitivo IPT di Brenner nell'esordio psicotico. Uno studio pilota, *Rivista Psichiatrica*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2015; Vol 50(3): 127–133.
 53. Garrido G, Barrios M, Penadés R, Enríquez M, Garolera M, Aragay N, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy: cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2013; Vol 150(2): 563–569.
 54. Sartory G, Zorn C, Groetzing G, Windgassen K. Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Elsevier, 2005; Vol 75(2): 219–223.
 55. Bowie CR, Grossman M, Gupta M, Oyewumi LK, Harvey PD. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness, *Early Intervention in Psychiatry*, 2014; Vol 8(1): 32–38.
 56. Medalia A, Saperstein AM. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes?, *Current Opinion in Psychiatry*, 2013; Vol 26(2): 151–157.
 57. Cella M, Reeder C, Wykes T. Group cognitive remediation for schizophrenia: exploring the role of therapist support and metacognition, *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 2016; Vol 89(1): 1–14.
 58. Wykes T, Reeder C. CRT Terapia di Rimedio Cognitivo Modulo 1: cambio di set cognitivo.
 59. Wykes T, Reeder C. CRT: Terapia di Rimedio Cognitivo Modulo 2: Memoria A e B.
 60. Wykes T, Reeder C. CRT: Terapia di Rimedio Cognitivo Modulo 3: Pianificazione A e B.
 61. Wykes T, Reeder C. *Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia*, Londra, Routledge, 2005.
 62. Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia, *The British Journal of Psychiatry*, 2007; Vol 190(5).
 63. Thorsen AL, Johansson K, Løberg EM. Neurobiology of cognitive remediation

therapy for schizophrenia: a systematic review, *Frontiers in Psychiatry*, 2014; Vol 5: 103.

64. Cella M, Reeder C, Wykes T. Lessons learnt? The importance of metacognition and its implications for cognitive remediation in schizophrenia, *Frontiers in Psychology*, 2015; Vol 6(Sept): 1259.

65. Dickerson F, Schroeder J, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Schwienfurth LAB, Savage CLG, Khushalani S, Yolken R (2014). A longitudinal study of cognitive functioning in schizophrenia: clinical and biological predictors.

Schizophrenia Research 156, 248–253.

66. Reeder, C., Huddy, V., Cella, M., Taylor, R., Greenwood, K., Landau, S., & Wykes, T. (2017). A new generation computerised metacognitive cognitive remediation programme for schizophrenia (CIRCuiTS): a randomised controlled trial. *Psychological Medicine*, 47(15), 2720–2730.