



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO- BICOCCA

**Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale
Dottorato in Neuroscienze
XXVIII Ciclo**



**FUNZIONI ESECUTIVE E
FACIAL EMOTION RECOGNITION
IN PERSONE AFFETTE DA SCHIZOFRENIA:
RUOLO DEL POLIMORFISMO DEL COMT E
DELL'ABUSO DI ALCOL E SOSTANZE**

**Tesi di Dottorato di:
Dott. Filippo Castellano
Matr. 774799**

Tutor: Prof. Massimo Clerici

Anno Accademico 2014-2015

Al Mio Eroe

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	5
1.1. SCHIZOFRENIA, COGNITIVITÀ E NEUROSVILUPPO	5
1.2. SCHIZOFRENIA E FUNZIONI ESECUTIVE	9
1.3. SCHIZOFRENIA E FACIAL EMOTION RECOGNITION	15
1.4. RELAZIONE TRA NEUROCOGNITION E SOCIAL COGNITION	27
1.4.1. IL SIGNIFICATO FUNZIONALE DELLA COGNITIVITA' NELLA SCHIZOFRENIA	27
1.4.2. L'ASSOCIAZIONE FRA NEUROCOGNITION, SOCIAL COGNITION E OUTCOME DI FUNZIONAMENTO	28
1.5. L'IMPATTO DELL'ABUSO DI SOSTANZE SULLE FUNZIONI COGNITIVE NELLA SCHIZOFRENIA	32
1.5.1. LA SCHIZOFRENIA E L'ABUSO DI ALCOL E SOSTANZE	32
1.5.2. L'ETEROGENEITÀ NEL FUNZIONAMENTO COGNITIVO DEI SOGGETTI SCHIZOFRENICI	36
1.6. SCHIZOFRENIA E SUSCETTIBILITÀ GENETICA	43
1.6.1. GENE COMT E POLIMORFISMO VAL ¹⁵⁸ MET	44
1.6.2. POLIMORFISMO VAL ¹⁵⁸ MET E SCHIZOFRENIA	45
1.6.3. POLIMORFISMO VAL ¹⁵⁸ MET E COGNITIVITA' NELLA SCHIZOFRENIA	47
1.6.4. POLIMORFISMO VAL ¹⁵⁸ MET E ABUSO DI SOSTANZE	49
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	52
3. MATERIALI E METODI	54
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	54
3.2. STRUMENTI E MISURE DI OUTCOME	58
3.2.1. STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR THE DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS AXIS I (SCID I)	59
3.2.2. ALCOHOL USE SCALE (AUS) E DRUG USE SCALE (DUS)	61
3.2.3. VARIABILI SOCIO-DEMOGRAFICHE E CLINICHE	63
3.2.4. POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)	65
3.2.4. INTRA-EXTRA DIMENSIONAL SET SHIFT (IED)	67
3.2.5. TEST DI EKMAN 60 FACES	71
3.3. ANALISI STATISTICA	73
4. RISULTATI	74
4.1. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE E ANALISI DELLE ASSOCIAZIONI CON GLI OUTCOME NEUROPSICOLOGICI E LE CARATTERISTICHE GENETICHE	74
4.1.1. CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE	74
4.1.2. CARATTERISTICHE CLINICHE	76
4.1.3. DESCRIZIONE DEL PATTERN DI ABUSO LIFETIME DI ALCOL E ALTRE SOSTANZE	78
4.2. CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E GENETICHE, E CONFRONTO TRA SOGGETTI CON E SENZA ABUSO DI ALCOL E/O SOSTANZE IN COMORBIDITÀ	80
4.2.1. PANSS E GRAVITÀ SINTOMATOLOGICA	80
4.2.2. TEST IED E FUNZIONI ESECUTIVE	80
4.2.3. TEST DI EKMAN E FACIAL EMOTION RECOGNITION	84

4.2.4. FACIAL EMOTION RECOGNITION E FUNZIONI ESECUTIVE	90
4.2.5. COMT E POLIMORFISMO VAL ¹⁵⁸ MET	91
4.3. RELAZIONE TRA OUTCOME NEUROPSICOLOGICI, GENETICI E ABUSO DI SOSTANZE	94
4.3.1. POLIMORFISMO DEL COMT E FUNZIONI ESECUTIVE	94
4.3.2. POLIMORFISMO DEL COMT E FACIAL EMOTION RECOGNITION	100
5. DISCUSSIONE	105
5.1. CONFRONTO DEL PROFILO NEUROCOGNITIVO E GENETICO FRA ABUSO E NON ABUSO	105
5.2. LIMITI DELLO STUDIO	113
6. CONCLUSIONI	115
7. BIBLIOGRAFIA	116

1. INTRODUZIONE

Negli ultimi 15 anni è iniziato un processo di ristrutturazione dei sistemi diagnostici psichiatrici, con particolare riferimento al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – (DSM-IV-TR; APA, 2000). Ancora più recentemente, nell’ambito di un’iniziativa relativa alla riclassificazione del concetto di “psicosi” (“*Deconstructing Psychosis*”) (Gaebel & Zielasek, 2008) si è voluta focalizzare l’attenzione sull’area delle alterazioni delle funzioni cognitive, neurobiologiche e genetiche, ritenuta particolarmente prioritaria nella schizofrenia anche in relazione alle le potenzialità che in essa s’intravedevano nell’ influenzare il processo di revisione del DSM.

In effetti il corpo di evidenze sui deficit cognitivi e neuropsicologici della schizofrenia era già allora talmente solido da portare a formulare la proposta di inclusione, nel DSM-5, di uno specifico criterio diagnostico riguardante proprio il “*cognitive impairment*” (Keefe & Fenton, 2007).

Il nostro studio è articolato attorno all’approfondimento del (dis)funzionamento cognitivo nella schizofrenia, ed intende indagare quali possano essere, nell’espressione delle capacità cognitive stesse, le interazioni tra fattori di ordine genetico e fattori di natura esogena. Nell’ambito di questi ultimi abbiamo deciso di prendere in considerazione l’abuso di alcol e sostanze, stante la frequenza con il quale si associa in termini epidemiologici alla patologia schizofrenica.

1.1. SCHIZOFRENIA, COGNITIVITÀ E NEUROSVILUPPO

La schizofrenia è un disturbo mentale caratterizzato da decorso cronico con progressivo deterioramento del funzionamento globale e alterazione delle funzioni psichiche, caratterizzato da una costellazione eterogenea di sintomi.

Emile Kraepelin (1840-1902), che per primo descrisse la schizofrenia come entità clinica nel 1919, la definì *Dementia Praecox*, volendo in tal modo sottolineare, come elemento caratterizzante la malattia, proprio questo aspetto di graduale scadimento delle funzioni cognitive, che, diversamente dai quadri di demenza senile, insorgeva già in giovane età, contrassegnandola negativamente in termini evolutivi. Negli anni successivi Eugen Bleuler (1857-1939) si oppose a tale definizione, sostenendone una natura più complessa ed eterogenea, comprendente sia una componente neurobiologica (in accordo con Kraepelin), sia elementi di tipo ambientale. Fu Bleuler a coniare il termine ancora oggi in uso di *Schizofrenia*, volendo in tal modo sottolineare come l’essenza della patologia fosse rappresentata dalla scissione delle funzioni cognitive. Secondo questa visione, accettata e condivisa da molti, il deterioramento cognitivo non costituiva il sintomo fondamentale

della schizofrenia, ma alcuni sintomi da lui denominati “primari” ne rappresentavano il core psicopatologico - le cosiddette “quattro A”, quali autismo, appiattimento affettivo, ambivalenza e compromissione della funzione associativa ideativa -, mentre sintomi quali allucinazioni e deliri venivano indicati come “secondari”.

Negli ultimi vent’anni la visione kraepeliniana sulla psicosi è stata recuperata e valorizzata alla luce dei progressi fatti nello studio della schizofrenia, sollevando un acceso dibattito in ordine alla natura funzionale o organica del disturbo (Palmer, 2009).

Ad oggi la maggior parte degli studiosi considera la schizofrenia come un disturbo neurobiologico accompagnato da deficit cognitivi (Lesh et al., 2011). Nonostante alcuni autori come Feinberg (1982), Weinberger (1987) e Murray (1991) proposero questa chiave di lettura più di vent’anni fa, solo recentemente, grazie alle evidenze emerse nell’ambito di ricerche che si sono avvalse di tecniche più evolute e fini, è stata riconosciuta e accettata universalmente. Tale ipotesi eziopatogenetica - come vedremo - si basa fondamentalmente su tre linee di evidenza: in primis la correlazione tra danni encefalici precoci - prenatali e perinatali - ed il successivo sviluppo di schizofrenia; in secondo luogo la presenza di alterazioni neuromotorie e del neurosviluppo in bambini destinati a sviluppare un disturbo psicotico; e, in ultima analisi, l’evidenza di anomalie strutturali cerebrali rilevate tramite indagini di neuroimaging, presenti all’esordio di malattia e non soggette a processi di neurodegenerazione, come emerso in diversi studi post-mortem su soggetti schizofrenici.

L’ampio filone di ricerca all’interno di quella che è definibile come “teoria eziopatogenetica del neurosviluppo” ha evidenziato la presenza di disturbi cognitivi nei pazienti affetti da schizofrenia (Keefe & Harvey, 2012). La percentuale dei pazienti con un profilo neuropsicologico nella norma è infatti bassa e generalmente compresa tra il 15% e il 30% (Palmer et al., 1997; Leung et al., 2008); si è inoltre osservato che il funzionamento cognitivo di questi soggetti risulta inferiore rispetto a quello che ci si aspetterebbe per il loro livello premorbo e per il livello di educazione dei genitori (Keefe et al., 2005). Dai dati pubblicati risulta che in media la performance cognitiva si colloca da 1 a 2 deviazioni standard al di sotto dei controlli sani in numerosi domini (Dickinson et al., 2007; Keefe et al., 2011): la compromissione cognitiva risulta presente già al primo episodio psicotico e interessa l’attenzione, la velocità di processazione, le funzioni esecutive, la working memory e la fluency verbale, tutte funzioni la cui sede è localizzata a livello dei lobi frontali e temporali. Recenti studi longitudinali hanno mostrato che i soggetti con schizofrenia si distinguono dai coetanei già nella prima infanzia a livello di molti indicatori di sviluppo, ad esempio per l’età alla quale raggiungono le principali tappe di crescita, il livello di capacità cognitive, i risultati scolastici, lo sviluppo motorio e neurologico, le capacità sociali e la presenza di problematiche di

ordine psicologico (Mura et al., 2012). Reichenberg et al. hanno dimostrato, tramite uno studio di coorte di 30 anni, che i soggetti che da adulti avrebbero sviluppato la malattia mostravano già in epoca infantile deficit nello sviluppo neuro-motorio, linguistico e cognitivo (Reichenberg et al., 2010). In una review di Lesh et al. (2011) vengono citati numerosi studi nei quali anche soggetti ad alto rischio di sviluppare psicosi, intesi come parenti di primo grado di pazienti affetti da schizofrenia, presentino performance cognitive alterate, tra cui deficit a carico di attenzione, funzioni esecutive e working memory, velocità di processazione e memoria verbale, anche se tali alterazioni risultano di entità minore rispetto a quelle esibite dai soggetti al primo episodio psicotico.

Con lo sviluppo delle moderne tecniche di neuroimaging si è assistito ad un considerevole aumento del numero degli studi rivolti alla ricerca e all'identificazione delle modificazioni patofisiologiche cerebrali alla base della schizofrenia. Gli studi di neuroimaging strutturale hanno evidenziato, più o meno univocamente, un assottigliamento della corteccia cerebrale, l'ampliamento dei ventricoli cerebrali e lesioni focali della sostanza bianca (Vita et al., 2006, Ellison-Wright & Bullmore, 2009; Glahn et al., 2008). Recenti evidenze, inoltre, suggeriscono che tali alterazioni siano presenti già precedentemente all'esordio di malattia, dando credito alle teorie eziopatogenetiche del neurosviluppo (Lawrie et al., 2001, Pantelis et al., 2003).

Tra le regioni cerebrali maggiormente studiate al riguardo vi è la corteccia prefrontale dorso-laterale. Alcuni studi sulle anomalie corticali morfometriche, in particolare post-mortem, dimostrano non solo che il volume corticale prefrontale è ridotto, ma anche che tale riscontro è presente sia nei pazienti cronici sia in quelli all'esordio di malattia, indicando che le alterazioni non sono né di tipo degenerativo classico né secondarie all'utilizzo di farmaci antipsicotici; al contrario in alcuni casi tali anomalie sembrano regredire con l'utilizzo di neurolettici (Chan et al., 2011; Goldman-Rakic & Selemon, 1997). Gli studi in vivo attraverso MRI, invece, sono discordi sul dato riguardante lo spessore del lobo frontale: solo nel 55% dei casi se ne descrive una riduzione volumetrica (McCarley et al., 1999). Ulteriori approfondimenti sull'eventuale componente degenerativa neuronale hanno evidenziato come non siano presenti né gliosi né altri segni di infiammazione neuronale, reperti nel complesso a favore di un'esclusione di un modello patogenetico di tipo degenerativo alla base della schizofrenia (Weinberger & Marengo, 2003; Arnold et al., 1998). Le alterazioni istologiche riscontrate in studi post-mortem di pazienti schizofrenici hanno dimostrato, a livello della corteccia prefrontale, una diminuita densità di spine dendritiche, una diminuita dimensione del soma neuronale e un aumento della densità neuronale (Broadbelt et al., 2002; Goldman-Rakic & Selemon, 1997; Rajkowska et al., 1998). Studi funzionali (PET, fMRI) sull'attivazione della corteccia prefrontale durante l'esecuzione di compiti

cognitivi rivelano una ipocaptazione del tracciante nei soggetti schizofrenici statisticamente significativa nel confronto con soggetti sani (Andreasen, 1996; Buchsbaum et al, 1996).

L'altro circuito considerato determinante nella genesi della schizofrenia è il sistema limbico, in particolare l'ippocampo. Ad indirizzare i primi studi in questo senso è stata l'osservazione di sintomi psicotici nel corso di patologie neurologiche coinvolgenti il sistema limbico, quali le epilessie del lobo temporale, le encefaliti erpetiche, e i tumori del lobo temporale (Torrey & Peterson, 1974). Studi post-mortem delle strutture limbiche di soggetti schizofrenici hanno rilevato una riduzione dei volumi e anomalie istologiche soprattutto a livello del lobo temporale mediale (ippocampo, amigdala e aree corticali adiacenti) (Bogerts, 1993). Studi strutturali di neuroimaging hanno mostrato una riduzione del volume della sostanza grigia a livello del lobo temporale mediale stesso (Shenton et al., 1992), mentre indagini di imaging funzionale hanno riportato sia un aumento (Gur et al., 1995) che una diminuzione (Vita et al., 1995) dell'attività metabolica nel lobo temporale mediale dei soggetti schizofrenici. Studi istopatologici sull'ippocampo di pazienti schizofrenici hanno evidenziato anomalie quantitative e qualitative, tra cui: diminuito volume ippocampale/diminuito numero di neuroni ippocampali, riduzione della dimensione e della densità neuronale e sovvertimento dell'architettura dei neuroni piramidali (Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997).

A tali evidenze si aggiungono i risultati riportati dalla letteratura sulla genetica correlata alla schizofrenia, che indicano un coinvolgimento di alterazioni nelle fasi precoci del neurosviluppo. Molti dei geni individuati come correlati allo sviluppo del disturbo schizofrenico sono implicati nella proliferazione e migrazione neuronale e nella sinaptogenesi (Walsh, 2008). Anche geni non coinvolti esclusivamente in processi di neurosviluppo sembrano incidere sulla genesi della schizofrenia (Li, 2007). Ad esempio Niwa et al. (2010) segnalano come una riduzione transitoria di DISC1 nella corteccia prefrontale di topi avvenuta in età pre- e peri-natale, porti alla comparsa di alterazioni neurochimiche e comportamentali emergenti solamente in età adulta. Inoltre, alcuni dei geni individuati, come NRG1 e DISC1, sembrano influenzare significativamente i processi di sviluppo corticale, soprattutto nelle aree prefrontali (Colantuoni et al., 2008; Tan et al., 2007; Nakata et al., 2009). Va inoltre sottolineato come la genetica della schizofrenia si sovrapponga in larga misura alla genetica dell'autismo e di altri disturbi del neurosviluppo (Rujescu, 2009; Guilmatre et al., 2009). Non è ancora chiaro come mai la stessa modificazione genetica correlata a differenti sindromi neurocognitive possa in alcuni casi manifestarsi in età precoce (autismo) ed in altri casi in adolescenza (schizofrenia). Probabilmente intervengono moderatori genomici e influenze ambientali nella determinazione della specifica sindrome.

Proprio alla luce delle evidenze che dimostrano alterazioni cerebrali presenti fin dalle fasi precoci del neurosviluppo, rimane tuttora poco chiaro il meccanismo sottostante l'esordio "tardivo", nella tarda adolescenza o nella prima età adulta, del disturbo schizofrenico.

Secondo la teoria originariamente avanzata da Weinberger (1986), tutte queste anomalie cerebrali strutturali, anche se presenti sin dalle tappe precoci del neurosviluppo encefalico, si manifesterebbero clinicamente solo in seguito alla fisiologica maturazione cerebrale, collocabile durante il periodo adolescenziale, e alla contemporanea disinibizione subcorticale (Murray & Lewis, 1987). I sintomi negativi e i disturbi cognitivi, pertanto, non sarebbero altro che una conseguenza delle alterazioni corticali, mentre la disinibizione sottocorticale favorirebbe la genesi dei sintomi positivi.

Il riferimento alla letteratura via via sviluppatasi attorno all'idea – e alle prove – della schizofrenia quale possibile conseguenza a lungo termine di un'anomalia precoce dello sviluppo neuronale, ha senso all'interno del nostro lavoro laddove proprio questo modello ha inaugurato tutta serie di studi in cui la malattia è stata indagata nei suoi correlati cognitivi – prima neuro- e successivamente socio-cognitivi. Nel definire il background e il rationale in cui è inserito il nostro progetto di ricerca si è scelto di presentare dapprima le evidenze in merito all'area della neurocognition e i disturbi delle funzioni esecutive, per poi approfondire quella della social cognition e dei deficit relativi alla facial emotion recognition nella schizofrenia, riflettendo da ultimo su alcuni aspetti riguardanti l'associazione osservata nella malattia fra le dimensioni neuro- e socio-cognitive stesse. Il tutto prima di arrivare a parlare della peculiarità e della complessità del funzionamento cognitivo dei pazienti schizofrenici con determinati polimorfismi genici e con "doppia diagnosi", portatori appunto di un disturbo da uso di sostanze comorbile e, proprio per questo, esclusi dalla maggior parte degli studi che hanno costruito quello che ad oggi si sa sulla Cognition e la genetica nella Schizofrenia. Man mano che procederemo nell'approfondimento di questi temi apparirà sempre più chiaro quanto l'indagine del profilo neuropsicologico e genetico di questa fetta della popolazione schizofrenica sia un fatto tutt'altro che trascurabile, in particolare per una miglior comprensione della malattia dal punto di vista clinico-patogenetico e terapeutico-prognostico.

1.2. SCHIZOFRENIA E FUNZIONI ESECUTIVE

Lo studio delle funzioni neurocognitive nella schizofrenia si è articolato a latere della psicopatologia, muovendo, quantomeno inizialmente, dagli apporti della neuropsicologia clinica e della psicologia sperimentale.

Successivamente la ricerca si è particolarmente orientata verso la caratterizzazione della schizofrenia come un disturbo primario delle funzioni cerebrali fronto-temporali, con studi che hanno documentato la presenza di compromissioni delle capacità di astrazione, di problem solving e di altre funzioni cognitive proprie delle aree prefrontali (Goldberg et al., 1987), nonché di un impairment selettivo della memoria verbale e dell'apprendimento (Saykin et al., 1991).

Da punto di vista della definizione, la neurocognition essere intesa come quell'area della cognitivtà contenente tutti gli aspetti di apprendimento, comprensione e conoscenza del mondo attorno a noi stessi (Harvey & Sharma, 2002). Si tratta di un costrutto politetico, che riassume abilità mentali, quali l'attenzione, la percezione, la memoria, l'elaborazione del linguaggio, i processi visuo-spaziali, le funzioni esecutive, e altre abilità ancora, utilizzate dal singolo per interagire e comprendere l'ambiente. Per sottolinearne il carattere essenzialmente logico-deduttivo, la cognizione di base è stata definita anche *cold cognition* - in sostanziale contrapposizione rispetto ai meccanismi della social cognition, chiamata *hot cognition* in considerazione dell'intima congiunzione con la sfera emotiva che la qualifica (Hogarty & Fleischer, 1999).

Riferendosi a neurocognition e schizofrenia, l'immagine che la ricerca ci consegna è quella di una malattia in cui sono presenti e dimostrabili deficit cognitivi multipli e di differente gravità (Keefe & Harvey, 2012). Nonostante la presenza di un impairment neurocognitivo generalizzato sia stata confermata dalla maggior parte degli studi condotti su campioni di soggetti schizofrenici, esiste una variabilità nell'entità dei deficit a carico dei vari domini indagati. Prestazioni più scadenti sono quelle che si registrano a carico dei domini della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hoff & Kremen, 2002).

Più in generale, dai dati pubblicati, si può affermare che la performance dei pazienti schizofrenici risulti in media da 1 a 2 deviazioni standard al di sotto di quella dei controlli sani in corrispondenza di numerosi domini cognitivi (Harvey & Keefe 1997; Heinrichs & Zakzanis 1998; Saykin et al. 1991; Dickinson et al., 2007; Keefe et al., 2011).

La descrizione del profilo dei disturbi neurocognitivi nella schizofrenia varia attraverso la letteratura, anche in funzione della metodologia di volta in volta impiegata per la valutazione delle funzioni prese in esame, laddove i test utilizzati possono ispirarsi a paradigmi teorici diversi e mappare in maniera "aspecifica" più di un dominio alla volta (Keefe & Harvey, 2012).

Recentemente, per limitare questa eterogeneità teorico-metodologica e disporre di una "*consensus cognitive battery*" da utilizzare per valutazioni standardizzate nell'ambito di trials clinici - il gruppo di esperti del progetto MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), sostenuto dal *National Institute of Mental Health* (NIMH) statunitense, si è occupato di circoscrivere le aree cognitive più specificatamente alterate nella schizofrenia

(Nuechterlein et al., 2004): gli esperti, attraverso un'accurata analisi della letteratura, hanno esaminato un ampio numero di studi documentanti evidenze empiriche di deficit cognitivi centrali e distinti nella schizofrenia (Nuechterlein et al., 2004), fino ad individuare 7 fattori cognitivi separabili, replicabili e corrispondenti ad altrettante dimensioni cognitive riscontrate deficitarie nella schizofrenia. Più precisamente, oltre all'ottavo dominio della social cognition - aggiunta per la sua evidente rilevanza sul piano clinico-funzionale (Green et al., 2005; Nuechterlein et al., 2004) – gli altri domini riguardano: la velocità di processazione, l'attenzione e la vigilanza, la working memory, la memoria e l'apprendimento verbali e visivi, il ragionamento e le capacità di problem solving (le funzioni esecutive) (Nuechterlein et al., 2004).

Ci soffermeremo pertanto esclusivamente sul dominio delle funzioni esecutive, che rappresenta, insieme alla facial emotion recognition che approfondiremo in seguito, il focus di indagine cognitiva nel nostro studio.

Tra i domini neurocognitivi intaccati nella schizofrenia, quello delle funzioni esecutive appare come un'area di particolare vulnerabilità (Kalkstein et al., 2010). Si tratta di un complesso di abilità cognitive di superiore livello, attribuibili da un punto di vista anatomico alle regioni della corteccia prefrontale –denominate in passato appunto “*frontal lobe functions*” (Duncan et al., 1997; Teuber, 1972). La ricerca sulle funzioni esecutive, infatti, trova le sue radici storiche nello studio neuropsicologico dei soggetti con danno lobare frontale: è noto da tempo che i pazienti con lesioni dei lobi frontali presentino gravi difficoltà nel controllare e regolare il proprio comportamento, e quindi nel gestire adeguatamente la maggior parte delle attività quotidiane. Quello che emergeva sotto il profilo neuropsicologico, era che questi soggetti tendevano sì a conservare prestazioni normali a svariati compiti neurocognitivi, compresi test di valutazione del QI (es. Damasio, 1994; Shallice & Burgess, 1991), non riuscendo tuttavia in tasks tipicamente ascrivibili alle complesse funzioni esecutive – fra cui il noto *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) che, lo anticipiamo, rappresenta in qualche modo il test da cui deriva lo strumento che abbiamo utilizzato nel nostro studio per la valutazione delle funzioni esecutive stesse.

Più recentemente le funzioni esecutive hanno cominciato ad essere intese come scomposte in svariate sotto-categorie (Myake et al., 2000), non tutte unicamente sostenute dalla corteccia frontale, con alcuni processi regolati da un network distribuito a livello corticale connesso ma non esclusivamente circoscritto alle strutture dei lobi frontali (Allain, et al., 2001; Andres, 2003; Andres & Van der Linden, 2001; Baddeley, et al., 1997b; Carpenter et al., 2000; Garavan et al., 2000; Van der Linden et al., 1992). Da un punto di vista funzionale, questo spettro di abilità garantisce un equilibrio adattativo fra il mantenimento e lo spostamento delle risposte cognitive e

comportamentali nei confronti delle richieste ambientali, consentendo il controllo dell'azione e l'orientamento obiettivo-guidato nel lungo termine (Palmer & Heaton, 2000; Shallice & Burgess, 1998). Tale attività di controllo implica la valutazione delle circostanze attuali e la previsione di quelle future; la generazione e la valutazione di risposte alternative; la scelta e l'implementazione di uno specifico percorso di azione; e il monitoraggio con rivalutazione dell'azione nel tempo sulla base di feedback ambientali (Palmer & Heaton, 2000). Più precisamente, sottostanti queste funzioni, risiedono abilità di astrazione, pianificazione ed elaborazione di strategie di problem solving, abilità di decision-making, iniziativa/intenzionalità/capacità di avviare comportamenti complessi, auto-monitoraggio, flessibilità cognitiva, capacità di inibizione di risposte automatiche in funzione di obiettivi a lungo-termine (Palmer & Heaton, 2000).

Nell'ambito della ricerca sulla schizofrenia, il concetto di funzioni esecutive ha ricevuto molta attenzione, fondamentalmente per due motivi principali (Reichenberg & Harvey, 2007): molte delle caratteristiche cliniche del disturbo schizofrenico, specialmente quelle riferibili alla sintomatologia negativa, sono fenomenologicamente sovrapponibili alle sindromi manifestate in quadri di ipofrontalità/lesioni frontali, come ad esempio una ridotta spontaneità, apatia o mancanza di motivazione, rigidità mentale, alterazione delle capacità di giudizio sociale (Benson & Miller, 1997; David, 1992). Un secondo motivo si coglie alla luce dell'ipotesi del neurosviluppo, che ha concepito la schizofrenia come derivato di interferenze prodotte da anomalie cerebrali precoci nei processi di maturazione cerebrale, in particolare di quelli che interessano i lobi frontali (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987), come illustrato in precedenza.

Ricordando prima di tutto la meta-analisi di Heinrichs e Zakzanis (1998), basata su ben 104 studi in cui era stato impiegato il WCST, è possibile farsi già un'idea dell'ampia differenza intercorrente fra la popolazione schizofrenica e i soggetti di controllo sul piano delle funzioni esecutive (effect size pari a 0.95, 95%CI = 0.85-1.04). L'entità del deficit risultava in realtà in parte moderata dal numero di ospedalizzazioni e dai valori di QI, verosimilmente riflettendo il peso di risultati ottenuti prevalentemente da campioni di pazienti di mezza età e cronici (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Altri lavori meta-analitici, alcuni più recenti (Dickinson et al. 2007; Henry & Crawford, 2005; Laws, 1999) hanno confermato questo dato, documentando la presenza di un impairment di entità da moderata a severa al WCST (fra -0.53 a -1.06), così come ad altri indici delle funzioni esecutive (es. *Stroop color-word condition*; *Trail Making Test part B*).

In termini più qualitativi, i pazienti schizofrenici si caratterizzano per difficoltà nel comprendere i cambiamenti nella modalità di categorizzazione, nel rispondere ad un feedback e nella capacità di astrazione, mostrando una tendenza a compiere numerosi errori di perseverazione. Molteplici sono i processi facenti capo al dominio delle funzioni esecutive che ad oggi risultano deficitari nei

soggetti con la malattia: gli esperti del gruppo afferente al progetto CNTRICS (*Cognitive Neuroscience for Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) – che, insieme al già citato MATRICS, rappresenta un’iniziativa fondata dal NIMH statunitense per integrare la ricerca e la sperimentazione in fatto di trattamenti dei disturbi cognitivi nella schizofrenia (Carter et al., 2008) – già in occasione del loro primo incontro, avevano concluso per la rilevanza, all’interno del disfunzionamento esecutivo osservato in questi pazienti, di impairment a carico di due costrutti principali, riguardanti i meccanismi di generazione/selezione della regola e di aggiustamento dinamico della performance (es. dopo errori) (Kerns et al., 2008); gli autori chiudevano la discussione fornendo inoltre una lista di altri possibili domini delle funzioni esecutive (es. abilità di programmazione/pianificazione) meritevoli di ulteriori indagini in quanto rivelatisi associati in maniera importante all’impairment neurocognitivo della schizofrenia (Kerns et al., 2008).

Recentemente proprio il gruppo CNTRICS ha raccomandato l’impiego di uno strumento appartenente alla batteria dei test neuropsicologici computerizzati CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) per lo studio del dominio del controllo esecutivo (Barch et al., 2009): il *intra-extra dimensional set shift* test (IED test) (Owen et al., 1991), un task che riproduce il paradigma del WSCT in una forma computerizzata semplificata (Barnett et al., 2010) e che come il WSCT si è dimostrato sensibile a rilevare disfunzioni a carico dei lobi frontali (Owen et al., 1991). In particolare si tratta di uno strumento che permette di studiare due principali componenti della flessibilità cognitiva (Barnett et al., 2010): la capacità di spostare l’attenzione da una dimensione stimolo rilevante all’altra (*extra-dimensional shift*, in cui è richiesto di capire che è cambiata la categoria del criterio da applicare per procedere nel test, es. da “figura” a “linea”), e la capacità di invertire la scelta di uno stimolo specifico precedentemente rilevante per lo stimolo prima irrilevante (*reversal learning*). Anticipiamo qui che l’utilità del test IED nell’ambito della ricerca clinica sulla schizofrenia è derivata non solo dalla capacità del compito di far emergere i comuni deficit di shifting extra-dimensionale, ma anche dalla dimostrata validità nel consentire l’assessment di abilità di generazione della regola, di discriminazione e di inversione della regola in corrispondenza degli stage più elementari del test stesso (ved. Barnett et al., 2010).

All’interno dell’ampio spettro delle funzioni esecutive, la schizofrenia sembra associarsi soprattutto (anche se non solo) a difficoltà nel dominio dell’attentional set-shifting (Levaux et al., 2007; Barnett et al., 2010). Gruppi di pazienti schizofrenici cronici si sono confermati per essere significativamente disturbati al test IED rispetto ai controlli sani, in modo particolare per elevate rates di errori perseverativi (Elliott et al., 1995), risultato che sottolinea la presenza, nella schizofrenia, di una specifica disabilità delle funzioni di set-shifting all’interno dell’area delle

funzioni esecutive (Elliott et al., 1995). L'analisi di capacità di attentional set-shifting (IED) e di pianificazione (SOC) ha fornito il dato di un impairment in corrispondenza di entrambe le funzioni esecutive indagate nei soggetti con disturbo schizofrenico rispetto al gruppo non clinico (Tyson et al., 2004a): inoltre, nel follow-up a 9 mesi, nonostante si fosse registrato un sensibile miglioramento clinico nel gruppo dei pazienti, i deficit tendevano a rimanere stabili, andando a supportare un trend precedentemente evidenziato (Addington et al., 1991; Albus et al., 2002; Censits et al., 1997; Grawe & Levander, 2001; Heaton et al., 2001; McGrath et al., 1997; Seidman et al., 1991), e quindi a sostenere l'ipotesi che le disfunzioni esecutive potessero costituire un deficit di tratto piuttosto che di stato nella patologia schizofrenica (Tyson et al., 2004a).

Una compromissione delle funzioni esecutive è stata dimostrata anche nelle popolazioni di pazienti giovani, al primo episodio di malattia. Già dai risultati ottenuti dai primi studi condotti in questo specifico cluster clinico, quello che emergeva era un quadro di disfunzionamento cognitivo parzialmente sovrapponibile a quello tratteggiato nei gruppi di pazienti cronici, ora più generalizzato (Bilder et al., 1992; Hoff et al., 1992) ora più circoscritto (Saykin et al., 1994).

Più recentemente, è stata documentata la persistenza di disturbi delle funzioni esecutive, stabili dalla fase pre-psicotica non trattata a quella di stabilizzazione clinica fino a tre anni dopo il primo episodio psicotico, in un gruppo di giovani pazienti schizofrenici, in assenza di correlazioni con indici di intelligenza, livello di scolarità, cambiamento clinico, età di esordio, o DUP (Liu et al., 2011): inoltre, migliori prestazioni in corrispondenza dello stadio naïve per trattamento farmacologico risultavano in grado di predire il miglioramento della sintomatologia negativa e positiva a distanza di tre anni dal primo scompensamento psicotico (Liu et al., 2011).

Deficit a carico delle funzioni esecutive tendono ad associarsi ad aspetti sindromici refrattari al trattamento come i sintomi negativi (Kerns & Berenbaum, 2002; Melinder & Barch, 2003; Nieuwenstein et al., 2001; Polgar et al., 2010) – sintomi che peraltro a livello sindromico e patogenetico sono noti per sottostare ad una condizione di ipofunzione frontale (Robbins, 1990) che a sua volta si associa a quadri di povertà psicomotoria/disorganizzazione (Liddle & Morris, 1991) e alle forme di schizofrenia deficitaria (Carpenter et al., 1988). I pazienti con forme deficitarie della malattia si distinguono per i più severi livelli di impairment alle funzioni esecutive misurate al WCST rispetto a quelli con il tipo non deficitario (Polgar et al., 2010). Sono stati riconosciuti pattern di associazione significativa fra i domini della memoria di lavoro spaziale e correlati clinici di povertà psicomotoria/isolamento sociale, nonché fra abilità di attentional set-shifting e sintomi di disorganizzazione/disturbi del comportamento (Pantelis et al., 2004): oltre a sottolineare, una volta di più, il coinvolgimento di alterazioni dei network neurali della DLPFC,

questi deficit cognitivi si rivelavano per le loro implicazioni sul versante clinico (es. i sintomi di disorganizzazione/disturbi idetico-comportamentali potrebbero essere i derivati secondari di un'incapacità a generalizzare una regola appresa e quindi tradurre una *primaria* rigidità cognitiva-intellettuale) (Pantelis et al., 2004).

1.3. SCHIZOFRENIA E FACIAL EMOTION RECOGNITION

L'interesse nei confronti della cognitivtà sociale nei soggetti schizofrenici nacque all'inizio degli anni '80, alla luce del rinnovato interesse nei confronti degli aspetti psicologici e fenomenici della schizofrenia (Amador et al., 1991; Bentall, 1994; Brekke et al., 1993; Davidson & Strauss, 1992; Frith, 1994; Trower & Chadwick, 1995). Questa letteratura poneva l'accento sulla visione del sé, del mondo e degli altri propria dei pazienti con disturbo schizofrenico quale elemento chiave nella spiegazione della sintomatologia, dell'impairment psico-sociale e dei processi di recovery dei pazienti stessi. Sottesa a questa prospettiva vi era la nozione che la schizofrenia coincidesse intrinsecamente con un disordine dell'intersoggettività, per il quale i problemi rappresentavano il risultato di una costruzione deficitaria dell'ambiente sociale e dalla posizione occupata dal soggetto in esso (Penn et al., 1997).

Le prime ricerche sulle capacità dei pazienti schizofrenici di usare stimoli socialmente rilevanti (Buss & Lang, 1965; Cromwell & Spaulding, 1978; Gillis, 1969; Neale et al., 1969; Strauss et al., 1974; Whiteman, 1954) si dimostrarono tutt'altro che chiare laddove mancava ancora un consenso sulle definizioni operative dei costrutti indagati con conseguente scarsa replicabilità dei risultati.

In realtà, lo studio della social cognition nella schizofrenia acquisì particolare rilievo nel momento in cui ne emerse la correlazione con quelle caratteristiche di dis-funzionamento sociale (es. Corrigan & Toomey, 1995; Penn et al., 1996) che costituiscono uno dei sintomi definitivi in termini diagnostici della malattia (ved. il "criterio B" del DSM-IV, APA, 1994) e che sembravano essere un dominio in grado di prescindere la classica sintomatologia positiva e negativa (Lenzenweger & Dworkin, 1996; Lenzenweger et al., 1991; J. S. Strauss et al., 1974).

In particolare, dalla seconda metà degli anni '90 si è assistito a una crescita importante di quest'area di ricerca, così come attestato dall'aumento esponenziale del numero di lavori pubblicati sul binomio "social cognition-schizofrenia" in poco più di una decina di anni (Green et al., 2008). All'ampliarsi delle evidenze sul tema è stato possibile "isolare" sostanzialmente cinque dimensioni della cognizione sociale come quelle più significative in fatto di schizofrenia, e sulle quali la maggior parte della letteratura specialistica si è concentrata (Green et al., 2005). Nonostante l'ampia eterogeneità con la quale sono stati applicati terminologie, paradigmi e metodologie, e una

parziale sovrapposibilità concettuale fra i sotto-domini indagati, fra gli esperti vi è ormai un certo consenso nel considerare centrali le macro-categorie dell'elaborazione delle emozioni (*emotion processing*), della Teoria della Mente (*Theory of Mind*), della percezione sociale (*social recognition*), della conoscenza sociale (*social knowledge*) e dello stile attribuzionale (*attributional bias*) (Penn et al., 1997; Couture et al., 2006; Bellack et al., 2007; Green et al., 2005, 2008; Penn et al., 2008).

Per ciascuno di questi domini, nei pazienti schizofrenici, sono stati individuati pattern di deficit più o meno ampi e specifici (Savla et al., 2013). Per la maggior parte di questi, inoltre, sono note le implicazioni rispetto ad alcuni aspetti sintomatologici ed eziopatogenetici tipici del disturbo, nonché le ricadute (più o meno) dirette sulle capacità di funzionamento dei pazienti stessi (Fett et al., 2011; Metha et al., 2013; Savla et al., 2013; Schmidt et al., 2013).

Per diverse di queste funzioni, le alterazioni sono precoci e permanenti, e dimostrano associazioni di rilievo con il funzionamento globale dei soggetti affetti dalla patologia (Kern & Horan, 2010). Da quanto è stato possibile tratteggiare fin qui, emerge quanto i confini fra le categorie siano tutt'altro che assoluti, data la parziale sovrapposibilità, nonché le reciproche interconnessioni fra una funzione e l'altra, cosa che rende difficile pensare che l'impairment della social cognition nella schizofrenia rimanga puntiforme e non implichi deficit multipli e trasversali (Kern & Horan, 2010). D'altro canto, la comprensione in questo campo in parte si scontra con i limiti degli strumenti impiegati nell'assessment, talora piuttosto datati, semplicistici e quindi in parte sprovvisti di sufficiente specificità per esplorare le dimensioni target (Edwards et al., 2002; Green et al., 2005). L'emotion recognition è ad oggi considerato uno dei sistemi socio-cognitivi più ampiamente compromessi nel disturbo schizofrenico (Savla et al., 2013): l'entità della differenza nei confronti della popolazione sana è ampia, descritta da un effect size (ES) complessivo di - 0.91 – ES indipendente dalla metodologia impiegata ma in parte moderato da fattori clinici e demografici (Kohler et al., 2010).

D'altro canto che il disturbo dell'emotività potesse costituire un elemento cardine della malattia schizofrenica è noto sin dalle prime osservazioni cliniche che Kraepelin (1919) e Bleuler (1950) ne fecero. Tuttavia, la possibilità che i soggetti schizofrenici presentassero dei deficit, non solo nell'esperienza e nell'espressione dei vissuti affettivi, ma anche a livello della percezione delle emozioni altrui è un'idea che ha iniziato ad essere contemplata ed esplorata negli ultimi decenni. Lavori pionieristici, risalenti alla prima metà degli anni '60 avevano aperto la strada in questa direzione, concentrandosi sullo studio della capacità dei pazienti schizofrenici di identificare o confrontare le emozioni espresse in fotografie di volti: Spiegel e colleghi (1962) furono fra i primi a sperimentare questa metodologia, impiegandola per mettere a confronto la performance dei

pazienti ospedalizzati con quella ottenuta in un gruppo di studenti volontari; gli autori non descrissero differenze significative fra i due gruppi rispetto alla capacità di categorizzare correttamente emozioni espresse a livello facciale (Spiegel et al., 1962) ma quasi tutti gli studi che seguirono di lì a vent'anni documentarono un qualche tipo di deficit nella capacità di riconoscimento delle emozioni facciali (*facial affect recognition*) fra i soggetti affetti da schizofrenia. Infatti, una prima revisione sistematica della letteratura rivolta a sintetizzare i risultati empirici di ricerche condotte sul binomio "affect recognition e schizofrenia" (Morrison et al., 1988), confermava questo dato. Tuttavia, sebbene emergesse l'evidenza di un probabile deficit selettivo nell'identificazione degli affetti a connotazione negativa, gli autori – di questa (Morrison et al., 1988) così come di altre due successive revisioni qualitative (Mandal et al., 1998; Edwards et al., 2002) sul tema – concludevano ponendo l'accento sulle difficoltà nella generalizzabilità dei risultati e nel definire la precisa natura, la specificità e l'entità di questo impairment. Molti studi includevano pazienti cronici, spesso ospedalizzati per lunghi periodi – per cui non era possibile escludere l'effetto dell'istituzionalizzazione e dell'isolamento sociale sul deficit riscontrato; la maggior parte delle ricerche, inoltre, non aveva incluso alcun gruppo di controllo e si era avvalsa di strumenti eterogenei e non standardizzati (Morrison et al., 1988). In particolare, si coglieva la necessità di prestare attenzione a variabili socio-demografiche, metodologiche e correlate alla clinica del disturbo (quali, ad esempio, la durata e la fase di malattia, la presenza di sintomatologia negativa, gli effetti dei trattamenti farmacologici, la condizione di ospedalizzazione, o ancora il sotto-tipo diagnostico) potenzialmente in grado di impattare sull'accuratezza nell'identificare le emozioni altrui e quindi moderare almeno in parte l'impairment osservato nella popolazione schizofrenica a carico di questo dominio cognitivo (Edwards et al., 2002). Quello che la ricerca suggeriva - e che anche solo a livello intuitivo emergeva - era che le abilità di emotion recognition, nella schizofrenia stessa, fossero correlate alle competenze sociali (Feinberg et al., 1986; Hooker & Park, 2002; Ihnen et al., 1998; Mueser et al., 1996; Penn et al., 2000; Vauth et al., 2004) e avessero una valenza predittiva nei confronti del funzionamento lavorativo e della capacità di svolgere una vita autonoma (Kee et al., 2003). In più, rispetto a quanto rilevato in altre patologie psichiatriche, come i disturbi dell'umore, le capacità di emotion recognition nella schizofrenia sembravano compromesse in misura maggiore (Addington & Addington, 1998; Gaebel & Wolver, 1992; Mikhailova et al., 1996).

Mentre la compromissione del riconoscimento delle emozioni facciali nella schizofrenia è stata ben documentata (Kohler et al., 2010; Savla et al., 2013), rimane incertezza sul fatto che si tratti di un deficit *differenziale* (Chapman & Chapman, 1978) unico e specificamente circoscritto, o, al contrario, di una difficoltà inscritta all'interno di una più ampia e generalizzata disfunzione a carico

dei sistemi neurocognitivi di processamento di base degli elementi facciali (Archer et al., 1994; Edwards et al., 2001; Kerr & Neale, 1993; Johnston et al., 2001; Kohler et al., 2000; Novic et al., 1984; Penn et al., 2000; Salem et al., 1996). In questo senso l'alterazione nella percezione delle emozioni potrebbe essere derivabile dalla tendenza dei soggetti schizofrenici ad una sorta di distorsione nella "lettura" visiva dei punti di repere facciali più rappresentativi in fatto di espressività emotiva, per un problema di restrizione nello scanning visivo o di tempi di esame minori di tali caratteristiche facciali salienti (Green et al., 2003; Kim et al., 2005; Loughland et al., 2002; Penn et al., 2002; Sasson et al., 2007; Williams et al., 2008).

In ogni caso la Schizofrenia è un'entità complessa, che contiene, sotto la sua diagnosi, una popolazione tutt'altro che omogenea in termini clinici e prognostici (Bleuer, 1950), così come in fatto di profili cognitivi (Marwick & Hall, 2008): la percentuale dei pazienti che presentano un pattern neuropsicologico nella norma oscilla fra il 15% e il 30% (Palmer et al., 1997; Leung et al., 2008), e vi sono evidenze che descrivono, per alcuni gruppi di soggetti schizofrenici, performance ai compiti di facial emotion recognition sovrapponibili a quelle registrate nei controlli sani (Quintana et al., 2003).

Aspetti socio-demografici: la relazione con l'età, il genere, il livello di scolarità e la razza

La maggior parte degli studi sui campioni della popolazione generale converge nel confermare profili di facial emotion recognition più validi nel genere femminile (Alaerts et al., 2011; Hall, 1978, 1984; Hoffmann et al., 2010; Williams et al., 2009; Hall & Matsumoto, 2004). Si parla anche di un vantaggio del genere femminile nell'accuratezza dell'identificazione delle espressioni facciali nel caso di emozioni negative rispetto a quelle a contenuto positivo (McClure, 2000). Inoltre le donne sembrano essere più veloci della controparte maschile nel riconoscere correttamente le emozioni espresse a livello facciale (Vassallo et al., 2009).

Si è supposto che questa superiorità femminile nella percezione delle emozioni discenda da meccanismi di selezione rilevanti in termini evolutivi, che la vogliono intimamente legata al ruolo parentale, (quasi) universalmente diffuso, della donna quale principale care-giver nell'accudimento della prole: ed è questa naturale, maggior responsabilità nel decodificare tutti i segnali non verbali del bambino ai fini di promuovere un attaccamento sicuro ("*attachment promotion*" hypothesis) e nel riconoscere specialmente le espressioni affettive negative in modo da proteggerlo da potenziali minacce ("*fitness threat*" hypothesis), che sembra supportare il dato osservato (Hampson et al., 2006).

Quello che si obietta nella schizofrenia rispetto a differenze di genere in fatto di emotion recognition è un trend sostanzialmente sovrapponibile, che pare (in parte) riprodurre quanto

descritto nella popolazione non clinica – anche se la ricerca che ha approfondito in maniera specifica questo aspetto è tutt’altro che vasta e conta al suo interno risultati talora contrastanti.

Scholten e colleghi (2005), ad esempio, riportano un’importante sproporzione, nella schizofrenia, rispetto a questo dominio in favore delle donne, che si contraddistinguerebbero pertanto rispetto alla controparte maschile per capacità di emotion recognition relativamente più integre. In linea con questo dato altri autori hanno documentato un’associazione positiva fra genere maschile e peggiori performance nell’identificazione facciale della paura nella schizofrenia (Van’t Wout et al., 2007). Pare inoltre che rispetto alle donne affette, i pazienti maschi esibiscano maggiori difficoltà nel riconoscere correttamente le espressioni di tristezza (Kohler et al., 2000) e più frequentemente mis-interpretino espressioni facciali neutre attribuendole erroneamente all’emozione della rabbia (Weiss et al., 2007). Il significato di questo relativo maggior vantaggio nella popolazione psicotica femminile è stato contestualizzato e discusso in qualità di ulteriore prova del maggior rischio (Aleman et al., 2003) e della maggior gravità clinica-prognostica con cui la malattia si manifesta nei maschi rispetto alle femmine (Castle et al., 1993; Goldstein & Lewine, 2000; Hafner et al., 1994; Leung & Chue, 2000), e quindi ritenuto potenzialmente in grado di giustificare, in parte, questo dato di maggior impairment complessivo nella popolazione maschile degli schizofrenici (Scholten et al., 2005).

Esistono d’altro canto evidenze in parte non concordi nell’affermare differenze di genere in tal senso: la maggior parte degli studi inclusi in una delle prime revisioni qualitative sul tema (Edwards et al., 2002) non aveva segnalato alcun profilo genere-correlato nell’impairment dei soggetti schizofrenici rispetto al dominio dell’emotion recognition. Se si considerano lavori più recenti, come quello di Vaskiin e collaboratori (2006), ad esempio, sembra non sussistere alcuna diversità fra generi nella performance sostenuta ai compiti di facial emotion recognition, sebbene, nell’ambito di valutazioni della stessa abilità ma via prosodia, i maschi schizofrenici si siano rivelati più disturbati – così come in un altro studio (Bozikas et al., 2006) incentrato proprio sulla percezione della affective prosody nella schizofrenia. Inoltre una recente meta-analisi (Kohler et al., 2010), che ha sintetizzato i risultati di 86 studi a partire dalla letteratura raccolta dal 1970 in avanti, sembra escludere pattern di deficit genere-correlati per la facial emotion recognition nella schizofrenia, laddove fattori clinici associati alla patologia paiono prevalere, nel gruppo dei pazienti, su qualsiasi possibile effetto del genere nel giustificare il disturbo di questa abilità (Kohler et al., 2010) – e quindi in qualche modo ciò ci informa sul fatto che non è entro tratti di genere-specificità che bisogna cercare i motivi di tale impairment nella schizofrenia.

Accenniamo più brevemente all’associazione con altri fattori socio-demografici come il livello di educazione e di etnia, che non sembrano moderare l’impairment dimostrato in termini di facial

emotion recognition nei soggetti schizofrenici (Kohler et al., 2010). Si tratta di risultati complessivi in parte attesi alla luce di svariate evidenze (Kohler et al., 2010).

Se si considera, infatti, che il livello di educazione possa tradursi quale misura della general cognition, la sua mancanza di associazione con la compromissione dell'emotion recognition nella schizofrenia (Kohler et al., 2010; Savla et al., 2013) verosimilmente supporta la relativa indipendenza osservata fra neurocognition e social cognition nella malattia stessa (Hoe et al., 2012; Metha et al., 2013; Sergi et al., 2007). Questo dato, inoltre, solleva altre riflessioni: sebbene la facial emotion recognition sia una skill potenziabile attraverso tecniche di training riabilitativo (Combs et al., 2007; Sachs et al., 2012; Wolwer et al., 2005), non si tratta di una facoltà che vada invariabilmente di pari passo con una più elevata scolarità – anche nella popolazione generale.

L'impatto della razza ha ricevuto una considerevole attenzione, e mentre è nota l'universalità delle emozioni di base indipendentemente da differenze etniche (Ekman, 1994; Izard, 1994), recentemente è stata avanzata l'idea di un bias legato alla razza dei volti utilizzati come stimolo (Elfenbein & Ambady, 2002), bias che sembra valere anche per i soggetti schizofrenici (Brekke et al., 2005; Habel et al., 2000; Pinkham et al., 2008). Più in generale, nella ricerca in schizofrenia, dal momento che la maggior parte degli studi distingue semplicisticamente i partecipanti secondo etnia caucasica-non caucasica, e la specifica sull'etnia degli stimoli non viene riportata o al contrario include solo soggetti caucasici, non vi sono i margini per trarre conclusioni esaustive su un possibile effetto legato a questo fattore, che pare infatti generalmente ininfluenza rispetto alla severità del deficit di emotion recognition nella schizofrenia (Kohler et al., 2010).

Il discorso attorno all'età è in parte più complesso, in quanto il riferimento a questa variabile potrebbe andare al di là del rimando ad un aspetto esclusivamente socio-demografico. Più in generale, comunque, età più avanzate si associano a più severi deficit in corrispondenza dell'emotion recognition nella schizofrenia (Kohler et al., 2010; Kucharska-Pietura et al., 2005), così come nella popolazione sana (Kohler et al., 2010) – la qual cosa deporrebbe per un declino età-correlato di queste abilità (McDowell et al., 1994).

Esistono evidenze di una relativa stabilità del deficit in intervalli di tempo di almeno 1 anno (Addington & Addington, 1998; Kee et al., 2003). In un'indagine cross-sectional, Green e colleghi (2011) hanno riportato la sostanziale stabilità del pattern dei deficit a carico dell'emotion recognition in tre gruppi di soggetti rappresentanti tre distinte fasi di sviluppo – stadio prodromico, primo episodio psicotico, e fase cronica - della malattia: le differenze nelle performance, infatti, apparivano comparabili fra i tre gruppi, senza alcuna evidenza di una progressione o miglioramento del deficit.

Aspetti correlati alla malattia

In generale, i deficit nell'emotion recognition sono stati osservati in pazienti cronici ambulatoriali (Hellewell et al., 1994; Hooker & Park, 2002; Kohler et al., 2000; Kohler et al., 2003; Sachs et al., 2004) così come in campioni di pazienti ospedalizzati (Archer et al., 1992; Brune, 2005; Feinberg et al., 1986; Heimberg et al., 1992; Kerr & Neale, 1993; Mueser et al., 1996; Novic et al., 1984; Penn et al., 2000; Salem et al., 1996; Walker et al., 1980; Walker et al., 1984). Prendendo sempre a riferimento l'importante lavoro di Kohler e colleghi (2010), è possibile confermare che la condizione di ospedalizzazione/inpatient status si accompagna a maggiori difficoltà nei compiti di facial emotion recognition ($d = -1.20$, 95%CI = $-1.30 < \delta < -1.10$) rispetto a quanto si osserva in relazione allo status di outpatient ($d = -0.70$, 95% CI = $-0.80 < \delta < -0.60$) o nei gruppi misti ($d = -0.58$, 95%CI = $-0.76 < \delta < -0.39$).

Nella più recente meta-analisi di Savla e colleghi (2013) lo status di inpatient è l'unica delle variabili considerate a rendere conto in maniera significativa della variabilità nell'effect sizes relativo l'emotion recognition (e la social recognition), con i pazienti ospedalizzati più compromessi rispetto a quelli ambulatoriali.

I fattori sottostanti la condizione di ospedalizzazione possono essere complessi da prendere in esame (Savla et al., 2013), tuttavia, poiché l'ospedalizzazione si associa tipicamente a scompensi della sintomatologia positiva (piuttosto che di quella negativa) (Olfson et al., 2011), e che i pazienti con remissione sintomatologica esibiscono minor difficoltà di quelli acuti (Edwards et al., 2002), questi dati suggeriscono che l'acuzie psicotica potrebbe (transitoriamente) alterare qualche aspetto dei sistemi della cognizione sociale (Savla et al., 2013).

In ogni caso la relazione fra deficit nell'emotion recognition e sintomi rimane in parte indefinita (Marwick & Hall, 2008; Kohler et al., 2010), laddove la disfunzione a carico di questo dominio si è talora dimostrata ad essi non correlata (Kucharska-Pietura et al., 2005; Edwards et al., 2001), mentre in alcuni casi è apparsa più compromessa in concomitanza con sintomi positivi (Hall et al., 2004; Poole et al., 2000; Weniger et al., 2004) o con quelli negativi (Daros et al., 2014; Martin et al., 2005; Sachs et al., 2004; Sergi et al., 2007); in altri casi l'associazione è stata evidenziata nei confronti di indici complessivi di gravità della sintomatologia e misure di psicopatologia generale (Kohler et al., 2010; Penn et al., 2000; Tseng et al., 2013), a dimostrazione di una sorta di proporzionalità inversa fra la gravità dei sintomi e la capacità di riconoscimento delle emozioni. Studi longitudinali con follow-up che vanno da una settimana fino ad un massimo di un anno indicano una mancanza di miglioramento agli indici dell'emotion recognition nei pazienti acuti (Addington & Addington, 1998; Herbener et al., 2005; Wolwer et al., 1996), lasciando emergere la

possibilità di una certa indipendenza delle abilità di riconoscimento delle emozioni dallo stato clinico – in misura analoga a quanto segnalato per le funzioni neurocognitive (Keefe et al., 2006). Collegato al discorso sulla sintomatologia è quello sui farmaci. La maggior parte dei soggetti differisce dai controlli, non solo per la presenza della malattia ma anche per l'esposizione agli effetti dei trattamenti antipsicotici: nei soggetti sani, la somministrazione estemporanea di tali farmaci sembra associarsi, due ore più tardi, ad un impairment rispetto al riconoscimento facciale della rabbia senza influenzare in generale l'abilità dell'emotion recognition (Lawrence et al., 2002). L'idea che la malattia non trattata eserciti un'azione peggiorativa nei confronti di questa funzione non è sostenuta laddove, considerando le evidenze raccolte su gruppi trattati e misti, sono i primi a presentare performance più carenti (Kohler et al., 2010); per la popolazione trattata inoltre, deficit più rilevanti ricorrono a carico dei pazienti in terapia con antipsicotici tipici rispetto a quanto rilevato in quelli trattati con antipsicotici di seconda-generazione (Kohler et al., 2010). Il fatto che, come già anticipato e come discuteremo meglio più avanti, il disturbo dell'emotion recognition nella schizofrenia tenda a manifestarsi in fasi molto precoci della malattia, è un dato che porta ad escludere che questo disturbo corrisponda semplicisticamente con un esito dei trattamenti psicofarmacologici a lungo termine cui questi pazienti sono generalmente sottoposti (Pinckham et al., 2005).

Aspetti legati a “popolazioni specifiche”

Come già accennato, il deficit nell'emotion recognition tende a manifestarsi precocemente nei soggetti schizofrenici, essendo stato dimostrato nei giovani al primo episodio di malattia (Addington et al., 2006; Edwards et al., 2001; Herbener et al., 2005; Horan et al., 2012; Kucharska-Pietrua et al., 2005; Pinckham et al., 2005, 2007). Sembra quindi che la capacità di identificare le emozioni facciali sia disturbata nella patologia schizofrenica non in relazione alla cronicità del disturbo né come conseguenza dell'esposizione prolungata all'azione iatrogena dei trattamenti farmacologici antipsicotici (Pinckham et al., 2005).

Il significato di quest'evidenza risulta ulteriormente rafforzato se si pensa che alterazioni a carico dell'emotion recognition si ritrovano anche nei soggetti che manifestano i prodromi tipici della malattia e che presentano quindi una condizione di alto rischio per lo sviluppo di psicosi (Addington et al., 2008): lo stato di “high-risk” per psicosi, infatti, si è scoperto essere associato con importanti e diffusi deficit nella social cognition e nelle funzioni neurocognitive (Addington et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2012a; Bora & Murray, 2014; Lee et al., 2014a, 2015). Abilità di emotion recognition ridotte, per ridotte capacità di discriminare fra differenti tipi di emozione, si ritrovano in un quarto degli individui ritenuti affetti da stati prodromici per sviluppo di psicosi

(Hambrecht et al., 2002). Nelle popolazioni a rischio (“clinical high-risk”), l’alterazione a carico del dominio dell’emotion processing è stata recentemente descritta da un effect size medio ($g=-0.446$) (Lee et al., 2015), che sembra collocare questi gruppi clinici all’incirca a metà strada fra gli individui sani e la popolazione schizofrenica ($d=-0.91$, Kohler et al., 2010) - anche se esistono prove di non impairment prima dell’onset della psicosi (Pinckham et al., 2007). Addirittura è noto che anche i familiari non affetti di soggetti schizofrenici siano portatori di un deficit della facial emotion recognition, sebbene in misura attenuata (Bediou et al., 2007; Erol et al., 2010; Kee et al., 2004; McCown et al., 1988): i fratelli non malati di pazienti con schizofrenia tendono a distinguersi per performance significativamente peggiori di quelle esibite dai controlli sani, e significativamente migliori di quelle dei pazienti (Erol et al., 2010; Kee et al., 2004).

In generale la letteratura suggerisce che le popolazioni a rischio per schizofrenia siano portatrici di anomalie nei sistemi di processazione delle emozioni qualitativamente simili a quelle dimostrate dai soggetti malati, ma di entità attenuata (Phillips & Seidman, 2008), identificando i deficit nell’emotion recognition quale endofenotipo intermedio associato con elevate probabilità di sviluppo della malattia (Schoeman et al., 2009).

A definire, una volta di più, la specificità di questo disturbo cognitivo si aggiungono i risultati ottenuti da studi condotti su campioni di pazienti affetti da patologie psichiatriche altre dalla schizofrenia, quali le patologie affettive. Le prime ricerche in questo ambito hanno messo in luce, nel confronto con soggetti depressi (Archer et al., 1994; Gur et al., 1992; Walker et al., 1984) o con disturbo bipolare (Addington & Addington, 1998; Edwards et al., 2001), performance ai compiti di emotion recognition relativamente peggiori nei gruppi con schizofrenia. Diversamente da quanto descritto per la schizofrenia, inoltre, vi erano già evidenze indicative di un’integrità di tali capacità nella depressione maggiore (Gaebel & Wolwer, 1992), nelle psicosi affettive (Edwards et al., 2001) e nel disturbo bipolare (Harmer et al., 2002), nonché dati di un loro progressivo miglioramento consensuale al graduale stabilizzarsi della sintomatologia acuta (Gaebel & Wolwer, 1992; Mikhailova et al., 1996), lasciando emergere la possibilità che nei disturbi dell’umore, rispetto ai disordini delle funzioni neucognitive e della social cognition, ci si trovasse di fronte ad un deficit di *stato*, strettamente sensibile alle condizioni cliniche contingenti più che dipendente dalla presenza della malattia considerata di per sé (Keefe & Fenton, 2007).

Sebbene certe disfunzioni nella percezione delle emozioni possano persistere più o meno stabilmente al di là della remissione sintomatologica acuta nei disturbi dell’umore sia unipolari (Leppanen et al., 2004) che bipolari (Addington & Addington, 1998; Bozikas et al., 2006; McClure et al., 2005; Yurgelun-Todd et al., 2000), anche in termini longitudinali le prestazioni dei pazienti schizofrenici si confermano peggiori di quelle dei pazienti affetti da patologie di tipo affettivo

(Addington & Addington, 1998; Mandal, 1987; Feinberg et al., 1986; Weniger et al., 2004; Vaskinn et al., 2007), tant'è che in definitiva si parla pur sempre di un deficit di modesta entità ($d=-0.49$, $95\%CI=-0.57<\delta<-0.41$) (Kohler et al., 2011), quantitativamente più contenuto rispetto a quello che caratterizza la popolazione schizofrenica (Kohler et al., 2010).

Questo è un dato che, sovrapposto a quanto appena discusso, contribuisce, una volta di più, a caratterizzare il disturbo nella facial emotion recognition quale deficit di tratto, tracciante un substrato di predisposizione alla schizofrenia (Schoeman et al., 2009).

Aspetti legati alla specificità del deficit: la valenza e la specificità emozione-correlata

E' stato ipotizzato che, piuttosto che essere associata ad un ampio impairment nel dominio della facial affect recognition, la vulnerabilità per schizofrenia sia congiunta con un deficit più selettivamente circoscritto al riconoscimento delle espressioni facciali rappresentanti emozioni negative – a partire da specifiche alterazioni funzionali a carico dei circuiti neuronali dell'amigdala (Leppänen et al., 2008). Gruppi di pazienti schizofrenici e dei loro fratelli non affetti esibiscono pattern di identificazione delle espressioni facciali più compromessi in corrispondenza delle emozioni negative (rabbia) piuttosto che per quelle a contenuto positivo (felicità), contrariamente ai controlli sani, che sembrano riconoscere emozioni positive e negative con lo stesso grado di accuratezza (Leppänen et al., 2008). Come sostenuto da altri lavori (Gur et al., 2007; Toomey et al., 1999), questi risultati sono coerenti con una prospettiva che individua, nelle difficoltà di processazione degli affetti negativi a partire dai segnali sociali, un tratto trasmissibile ed ereditabile a livello familiare (Schoeman et al., 2009).

Oltre al discorso sulla valenza del deficit nell'emotion recognition quale marker endofenotipico della patologia schizofrenica, questo dato indica che il profilo dei disturbi che più spesso è stato descritto non si configura sotto forma di compromissione generalizzata ed aspecifica, al contrario nella schizofrenia emerge un quadro di alterazioni ben precise e caratterizzanti, per lo più attribuibili ad uno specifico impairment nel riconoscimento delle emozioni negative.

Si contano evidenze in tal senso sin dalle prime ricerche sul tema (Mandal et al. 1998; Morrison et al., 1988; Edwards et al., 2002), a fronte del riscontro di maggiori difficoltà dei pazienti schizofrenici nell'identificare correttamente le espressioni di paura (Cramer et al., 1989; Edwards et al., 2001; Gaebel & Wölwer, 1992; Mandal & Rai, 1987; Zuroff & Colussy, 1986), rabbia (Mandal & Palchoudhury, 1985) e tristezza (Archer et al., 1994; Bellack et al., 1996; Kohler et al., 2000; Schneider et al., 1995). Probabilmente questo deficit ha a che vedere con il fatto che, anche nei controlli sani, la paura (Jonhson et al., 1986) rappresenta l'emozione più difficilmente riconosciuta, mentre la felicità e la sorpresa siano le emozioni in assoluto più facilmente

identificabili, anche dai soggetti schizofrenici (Burch, 1995; Kline et al., 1992) (Marwick & Hall, 2008).

Il fatto che la percezione di emozioni di felicità fosse associata a parametri clinici (es. durata del periodo di ospedalizzazione, sintomi negativi, etc.) in maniera diversa rispetto a quanto descritto per le emozioni di tristezza è stato considerato un aspetto a sostegno dell'esistenza nella schizofrenia di un deficit nell'emotion recognition emozione-specifico, e di canali di processazione delle emozioni separati per gli affetti positivi e negativi, rispettivamente (Silver et al., 2002). Sebbene lontano dall'essere chiaramente definito, questo pattern differenziale ha iniziato ad assumere il significato di un reperto "non casuale" in un secondo momento, alla luce di più recenti scoperte circa la presenza di correlati neurali specifici in relazione al contenuto dell'emozione considerata (es. Davidson, 2000; Jansari et al., 2000). Nella schizofrenia, ad esempio, i disturbi nella processazione delle emozioni potrebbero essere correlati a disfunzioni delle regioni temporo-mesiali – regioni principalmente coinvolte nei meccanismi sottostanti il riconoscimento della paura (Adolphs et al., 1999), ed interessate da alterazioni funzionali nella schizofrenia stessa (Gur et al., 2000; Nelson et al., 1998). Inoltre nella schizofrenia sono state riscontrate riduzioni volumetriche della corteccia dell'insula (Honea et al., 2005) e dei gangli della base (Shenton et al., 2001), aree normalmente coinvolte nel riconoscimento del disgusto (Phan et al., 2002) e che proprio durante la visione di espressioni di disgusto paiono andar incontro, nei pazienti schizofrenici, ad un aumento della perfusione ematica locale meno consistente di quanto osservato nei controlli sani (Phillips et al., 1999).

Nello studio di Kohler e colleghi (2003), a fronte di peggiori capacità di riconoscimento delle emozioni (5 emozioni di base più espressioni emotivamente neutre), nei pazienti emergeva inoltre un più rilevante deficit nel riconoscimento della paura, del disgusto e delle espressioni neutre rispetto a quanto osservato nei controlli, mentre per le espressioni di felicità, tristezza e rabbia questa diversificazione non si pronunciava; inoltre i pazienti non sembravano beneficiare di un potenziamento nell'intensità dell'emozione espressa, in modo particolare nel caso della paura (Kohler et al., 2003), e si contraddistinguevano dal gruppo di controllo anche nella distribuzione degli errori fatti, laddove i pazienti tendevano a sovra-attribuire l'emozione di tristezza, felicità o disgusto ad espressioni neutrali, e in misura minore, ad espressioni di paura, con una complessiva sovrastima delle espressioni di disgusto ed una sottostima di quelle di felicità. Si trattava di un profilo di errori per cui, nei pazienti, prevaleva una mis-identificazione degli stimoli neutri quali stimoli a connotazione emozionale negativa (Kohler et al., 2003) – modalità che potrebbe rimandare a processi psicopatologici acuti/di base in cui la lettura incongrua di elementi neutri e non rilevanti precipiti, in seguito alla loro mis-interpretazione come eventi personalmente salienti

(Kohler et al., 2003), potendo esitare in sintomi/tratti di persecutorietà. Ricordiamo a questo proposito che la meta-analisi di Anticevic et al. (2010) ha individuato reperti di iperattivazione a carico dell'amigdala durante la percezione di stimoli emotivamente neutri nella schizofrenia, nonostante questa struttura, nella patologia stessa, venga descritta come tipicamente ipoattivata durante compiti di facial emotion recognition (Li et al., 2009; Sugraves et al., 2011), in particolare di fronte a richieste di discriminazione fra espressioni non emozionali ed espressioni di paura (Aleman & Khan, 2005). È tuttavia possibile che il quadro di iperattivazione osservato nei confronti di segnali neutri renda ragione di un apparente deficit di attività, a carico dell'amigdala stessa, quando stimoli di paura vengano comparati a stimoli neutri: ne consegue una risposta da parte di questa struttura sostanzialmente equivalente nei confronti di espressioni neutre e di paura, che potrebbe impedire l'accurata distinzione di un segnale rispetto all'altro, potendo quindi spiegare a livello neurale quei quadri di iperallarme caratteristici dei pazienti psicotici anche di fronte a sollecitazioni non rilevanti (Marwik & Hall, 2008).

Quella della relativa selettività dei deficit nel riconoscimento delle espressioni appartenenti allo spettro negativo è un dato che è stato replicato (Suk Kyoon et al., 2002; Kucharska-Pietura et al., 2005), con conferme circa impairment più significativi in corrispondenza di emozioni riferibili alla paura (Bediou et al., 2005; Martin et al., 2005; Norton et al., 2009), alla tristezza (Martin et al., 2005) ed al disgusto (Bediou et al., 2005) sebbene, talora, a parte un relativo minor impairment nell'identificazione delle espressioni di felicità, si parla di una generalizzata minor accuratezza nel riconoscere emozioni a polarità negativa (disgusto, disprezzo, rabbia, vergogna, paura) rispetto a quelle di polarità positiva (interesse, felicità, sorpresa) (Kucharska-Pietura et al., 2005).

Tuttavia la concordanza fra gli autori non è assoluta, laddove vi sono ricercatori (Loughland et al., 2002; 2005) che mettono in luce maggiori difficoltà, per i pazienti schizofrenici, nella percezione delle espressioni neutre o a tonalità positiva piuttosto che di quelle negative. Più recentemente sono state segnalate, nei soggetti con schizofrenia vs soggetti di controllo, una specifica iposensibilità nei confronti di espressioni felici, insieme ad una maggior tendenza a leggere qualsiasi emozione facciale attribuendola a paura o tristezza (Tsoi et al., 2008). Addirittura altri, come il gruppo di ricercatori facenti capo a Melissa J. Green, approfondendo con particolare attenzione l'ambito della schizofrenia paranoidea, hanno potuto osservare che questo sotto-tipo diagnostico si associa a spiccate abilità nel riconoscere le emozioni, con particolare riguardo per le espressioni a connotazione negativa (Green & Phillips, 2004); si tratta di un risultato che trova senso secondo una chiave di lettura psicopatologica, che vede nei pazienti paranoici, verosimilmente minacciati dalla sensazione della propria disgregazione, una sorta di esasperazione di un meccanismo

adattativo di risposta al pericolo e alle minacce (percepite) per la sopravvivenza (Green & Phillips, 2004).

1.4. RELAZIONE TRA NEUROCOGNITION E SOCIAL COGNITION

1.4.1. IL SIGNIFICATO FUNZIONALE DELLA COGNITIVITA' NELLA SCHIZOFRENIA

Lo studio della relazione intercorrente fra neurocognition e social cognition nella schizofrenia è un ambito di ricerca che si è scoperto rilevante dal momento in cui ci si è accorti quanto esplorare tale link fosse fondamentale a chiarire un'altra ben più importante associazione: quella fra i disturbi cognitivi dei pazienti schizofrenici e i loro outcome di funzionamento. Ed è questo particolare significato *funzionale* della cognition nella schizofrenia che ne fa un ambito di ricerca imprescindibile, ricco di implicazioni sul piano clinico e terapeutico-prognostico.

Molto dell'entusiasmo per lo studio della cognition – prima della neurocognition ed in seconda battuta della social cognition – è infatti motivato dal riscontro dell'impatto che l'impairment cognitivo proprio della maggior parte dei soggetti schizofrenici ha rispetto alla loro capacità di funzionare all'interno del mondo reale (Green, 1996; Brekke & Nakagami, 2010).

In una prima revisione della letteratura apparsa sull'*American Journal of Psychiatry* nel 1996, Green aveva provato ad indagare l'esistenza del link fra specifici processi neurocognitivi e specifici outcome funzionali, e ad identificare quali deficit neurocognitivi riducessero la capacità dei pazienti di conservare, acquisire o riapprendere le abilità necessarie al funzionamento nella vita quotidiana (ricerca di *neurocognitive "rate-limiting factors"*) (Green, 1996). Questa revisione, basata sui dati raccolti da un totale di 16 studi, quasi tutti pubblicati negli anni '90, ha messo in luce che deficit nel dominio della memoria erano in grado di compromettere le capacità funzionali sul piano socio-lavorativo, di problem-solving e di acquisizione di abilità psicosociali (ad es. nel contesto riabilitativo) (Green, 1996). Gli altri due domini rivelatisi importanti in termini funzionali erano quelli della vigilanza e delle funzioni esecutive (misurate al WSCT), con quest'ultime particolarmente in grado di predire le competenze socio-lavorative (Green, 1996). Da allora la letteratura su questa specifica area di interesse è considerevolmente aumentata, portando a concludere per la reale esistenza di un'associazione positiva fra i disturbi della neurocognition e il quadro di deficitarietà funzionale proprio della schizofrenia, sebbene tale relazione tendesse ad apparire comunque modesta ed in grado di spiegare dal 20% al 40% (raramente fino al 60%) della varianza nell'outcome funzionale (Green et al., 2000; 2004a).

Le funzioni esecutive, che rappresentano un'area di interesse specificatamente indagata nella nostra ricerca, si sono dimostrate quindi sin da subito particolarmente rilevanti proprio nel giustificare la

compromissione a carico di quegli aspetti più connessi alla *quotidianità* dei pazienti schizofrenici e alla loro vita nel mondo *reale*: come il funzionamento e le performance lavorative (Meltzer & McGurk, 1999; McGurk & Mueser, 2003; McGurk et al., 2003), l'autonomia nella vita in comunità (Green & Nuechterlein, 1999; Rempfer et al., 2003), la capacità di attendere alle incombenze della quotidianità (es. la cura personale, Velligan et al., 2000) e l'abilità di identificare problemi sociali (Addington & Addington, 1999; 2000; Brune, 2005).

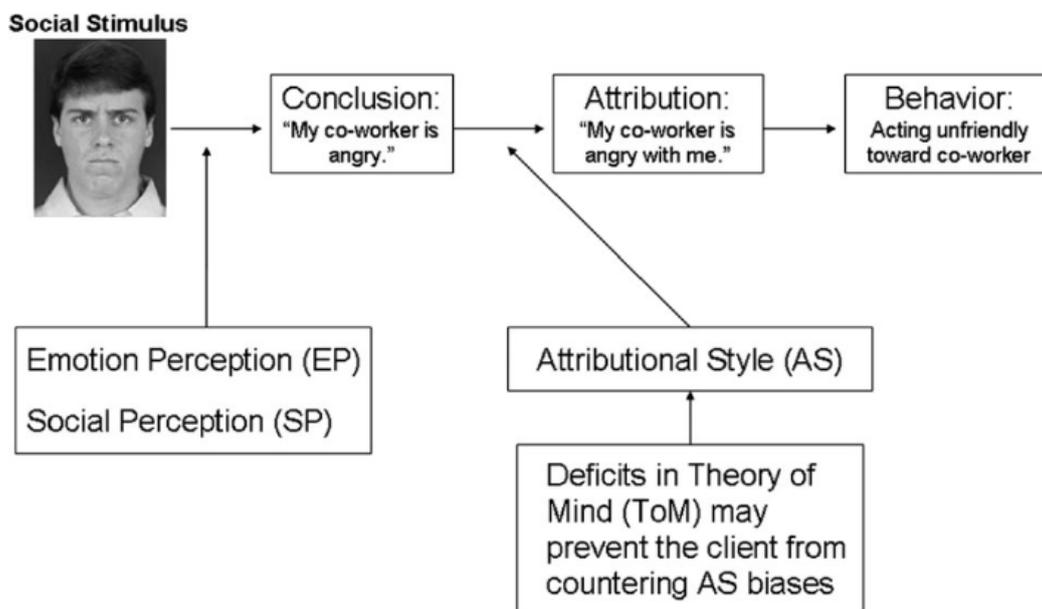
1.4.2. L'ASSOCIAZIONE FRA NEUROCOGNITION, SOCIAL COGNITION E OUTCOME DI FUNZIONAMENTO

L'analisi del link fra neurocognition e social cognition ha iniziato ad essere una priorità per i ricercatori quando l'approccio neurocognitivo alla comprensione delle capacità di funzionamento della popolazione schizofrenica ha incominciato a far vedere i propri limiti: le misure delle dimensioni cognitive di base, infatti, non riuscivano a spiegare la maggior parte dell'outcome funzionale di questi pazienti (Green, 1996; Green et al., 2000; Penn et al., 1997).

Quello che indagava la relazione fra cognition e funzionamento nella schizofrenia era in realtà un campo di ricerca sviluppatosi fundamentalmente in maniera "ateoretica" (Green & Nuechterlein, 1999). Tuttavia, man mano che le conoscenze sulla social cognition andavano a raccogliersi, è apparso intuitivo introdurre tale costrutto entro il modello, come una dimensione potenzialmente in grado di agire da mediatore nella relazione fra neurocognition e funzionamento nella schizofrenia (Green & Nuechterlein, 1999). Infatti, anche solo da un punto di vista teorico, risultava naturale attendersi che le numerose abilità socio-cognitive potessero avere un ruolo nel regolare le competenze sociali ed il funzionamento soggettivo complessivo, e che quindi i deficit a carico della social cognition stessa potessero essere alla base di incomprensioni, fraintendimenti, reazioni comportamentali anomale da parte del paziente schizofrenico, fino ad esitare in quadri di ritiro sociale con ulteriore perdita di competenze (Green & Nuechterlein, 1999; Green et al., 2000; Kee et al., 1998; Penn et al., 1997).

Nel lavoro di Couture e collaboratori (2006) questo paradigma è stato ampiamente chiarito ed esemplificato concettualmente sulla base della letteratura prodotta sul tema (ved. Figura 1). Da questa revisione dei dati emergevano profili di interazione differenti a seconda dei domini della social cognition di volta in volta considerati, ed in particolare l'evidenza di un'associazione significativa con le aree del funzionamento socio-lavorativo, il comportamento sociale e le abilità sociali (Couture et al., 2006).

Figura 1. Diagramma concettuale per la comprensione dell'interazione fra social cognition e social functioning (tratto da: Couture et al., 2006).



Il focus sul sotto-dominio dell'emotion recognition ha più recentemente dato risalto all'importanza di questa specifica sotto-funzione della social cognition rispetto al funzionamento di base dei pazienti schizofrenici (Irani et al., 2012). Nell'ambito della meta-analisi di Irani e collaboratori (2012) è stato calcolato il peso di questa relazione, complessivamente collocabile su valori di effect size medi (0.31), con variazioni da moderate ad ampie se si considerano più nello specifico le associazioni positive fra la capacità di riconoscimento delle emozioni e competenze di problem-solving sociale (0.80), abilità sociali (0.70) e funzionamento socio-lavorativo (0.35) (Irani et al., 2012). Fattori moderatori di questa associazione erano più che altro rappresentati da aspetti socio-demografici, come il genere e la razza, e clinici, laddove una maggior stabilità della sintomatologia negativa/positiva appariva ridurre la forza dell'impatto dei deficit nell'emotion recognition sugli outcome funzionali; in ogni caso la relazione era valida per un ampio numero di soggetti (n=1306) (Irani et al., 2012). Alcuni studi, inoltre, hanno contemplato la specifica valenza delle emozioni nel predire l'outcome sul piano funzionale, riscontrando un ruolo più forte in questo senso proprio per il riconoscimento delle emozioni negative, ed in particolare della paura (Brittain et al., 2012).

Tornando a considerare la social cognition come area complessivamente intesa, man mano che la ricerca è progredita, ne è stato a più riprese confermato il ruolo di predittore nei confronti del funzionamento sociale dei pazienti schizofrenici, in misura maggiore rispetto a quanto riportabile per altri fattori, come ad esempio quelli rappresentati dai processi neurocognitivi (Fett et al., 2011).

L'impatto diretto di determinanti cognitivi di base, come le funzioni esecutive, l'attenzione e la memoria verbale, sulle competenze professionali è risultato di entità minore rispetto a quello svolto dalla social cognition (social knowledge) sull'outcome stesso (rispettivamente pari al 7% e al 10% della varianza) (Vauth et al., 2004). Nello studio di Brekke e colleghi (2005) la neurocognition si è dimostrata sì associata al funzionamento socio-lavorativo ed alle abilità di vita indipendente di un gruppo di 139 soggetti, sia al baseline che nel follow-up ad un anno; tuttavia questa relazione indiretta era fondamentalmente mediata dalle capacità di emotion recognition, risultate in grado di predire direttamente l'outcome funzionale complessivo, nonché di svolgere un effetto significativo indiretto attraverso il supporto sociale e le competenze sociali (Brekke et al., 2005).

All'interno di questi modelli di mediazione si è quindi iniziato a fare chiarezza sulla struttura e sulla semi-indipendenza reciproca fra neurocognition e social cognition in quanto costrutti che, sebbene *correlati* fra loro (Vauth et al., 2004; Brekke et al., 2005; Sergi et al., 2007; Hoe et al., 2012) in misura più forte di quanto non lo siano con la sintomatologia negativa, ad esempio (Sergi et al., 2007), costituiscono due domini *separati*, in buona parte non sovrapponibili. Più precisamente si può dire che la social cognition nella schizofrenia, lungi dall'essere un derivato di un funzionamento cognitivo generalizzato, aggiunge qualcosa in più alla neurocognition, tant'è che la valenza funzionale di quest'ultima "viene meno" nel momento in cui si considera la social cognition. Non si tratta tuttavia solo di un *mediatore* fra cognizione di base e funzionamento (Addington et al., 2006; Brekke et al., 2005; Meyer & Kurtz, 2009; Schmidt et al., 2011; Sergi et al., 2006; Vaskinn et al., 2008, 2009; Vauth et al., 2004): la social cognition, infatti, appare in grado di predire l'outcome funzionale di per sé, dal momento che spiega una porzione di varianza in più nell'outcome che non può essere giustificata dai domini neurocognitivi (Brekke et al., 2005; Bruene, 2005; Penn et al., 1996; Pijnenborg et al., 2009; Pinkham & Penn, 2006; Waltheter et al., 2005). Una recente meta-analisi volta a sintetizzare le evidenze riguardanti la relazione fra neurocognition e social cognition con l'outcome funzionale (Fett et al., 2011) ha confermato una volta di più questo dato: su una popolazione totale di quasi 2700 pazienti per lo più schizofrenici, la social cognition è infatti risultata più fortemente associata al funzionamento di tutti i giorni di quanto non lo fosse la neurocognition, in una misura che si confermava in termini assoluti più alta per il dominio della ToM (0.48).

Più in generale, ad oggi, la neurocognition tende ad essere considerata un prerequisito necessario ma non sufficiente a garantire l'integrità della social cognition (Hoe et al., 2012).

Entrando sempre più nello specifico ci si è quindi interrogati sulla correlazione fra i deficit nella facial recognition e quelli riscontrati a carico dell'emotion perception, nonché sull'entità e sul pattern di interazione esistente fra facial recognition, emotion processing, neurocognition e sintomi

(Ventura et al., 2013b). Quello che si è visto a livello meta-analitico aveva a che vedere con una relazione fra la capacità di identificazione facciale e il dominio dell'emotion processing di ordine più elementare ed inscrivibile all'interno di un modello di associazione del tipo "bottom-up" fra neurocognition ed emotion processing (Ventura et al., 2013b); per il sotto-dominio delle funzioni esecutive l'entità della relazione con la facial recognition era relativamente, sebbene non significativamente più alta, e comunque moderata (0.45 con la facial recognition, e 0.28 con l'emotion processing via espressioni facciali) (Ventura et al., 2013b). Questo pattern specifico suggerisce la possibilità che persino processi socio-cognitivi più semplici (tipo "bottom-up") possano essere legati a processi neurocognitivi più complessi (Marwick & Hall, 2008). Perciò abilità percettive di facial recognition e neurocognition sembrano essere necessarie per un'accurata lettura e comprensione delle emozioni (Ventura et al., 2013b).

Il fatto che più in generale social cognition e neurocognition rappresentino due domini relativamente distinti è un dato che ci arriva anche da altri ordini di evidenze.

Quando lo studio della social cognition era ancora al suo esordio, Penn e colleghi (1997) ponevano a tema una serie di aspetti in cui già si coglieva la verosimile dissociabilità fra neurocognition e social cognition. A livello prettamente tecnico-metodologico, ad esempio, laddove gli stimoli neurocognitivi erano rappresentati da segnali affettivamente neutrali mentre quelli socio-cognitivi includevano sempre materiale emozionale o comunque personalmente rilevante. Vi era inoltre sempre una certa osservabilità dei segnali usati nei compiti di assessment neurocognitivi ed una sorta di univocità segnale-risposta (es. corretto-non corretto), mentre nel caso di quelli propri della social cognition il costrutto indagato andava al di là, ad attributi dello stimolo non direttamente osservabili tant'è che la risposta non necessariamente doveva essere una sola (Penn et al., 1997).

Esistono anche evidenze più squisitamente cliniche, derivate da ambiti come quello della neurologia e della neuropsichiatria, a suggerire la non completa sovrapposibilità fra neurocognition e social cognition. E' noto ad esempio che soggetti con danno dei lobi frontali esibiscano deficit selettivi a carico dei processi della ToM o dell'elaborazione delle espressioni facciali, ma possano avere intatte capacità intellettive (es. Anderson et al., 1999); al contrario, nella sindrome di Williams le abilità socio-cognitive tendono ad essere particolarmente integre (Jones et al., 2000) mentre sono elettivamente deficitarie molte funzioni neurocognitive.

Ciò richiama la possibilità di una dissociazione fra le due dimensioni anche a livello di substrati neurali, ossia la possibilità di sottostanti strutture/sistemi funzionali neurali semi-indipendenti per la processazione di stimoli sociali e non-sociali - cosa che peraltro è già stata dimostrata. Più precisamente sono stati mappati due principali sistemi cerebrali, uno cosiddetto *ventrale*, comprendente l'amigdala, il giro cingolato anteriore ventrale, la corteccia prefrontale ventrale, che

presiede all'identificazione delle emozioni; e un sistema più *dorsale*, che include ippocampo, regioni dorsali del giro cingolato anteriore, e la corteccia prefrontale dorsale, coinvolto nei processi attentivi e delle funzioni esecutive (Phillips et al., 2003). Alcuni ricercatori, inoltre, hanno fornito prove a sostegno dell'esistenza di un "*social cognitive neural circuit*", che mappa in aree dell'amigdala, del giro fusiforme, del solco temporale superiore e della corteccia prefrontale (Adolphs, 2001; Blakemore & Frith, 2004; Lee et al., 2004; Phillips et al., 2003; Pinkham et al., 2003; Pinkham, 2014) e all'interno del quale sarebbe proprio l'amigdala a giocare un importante ruolo soprattutto nell'identificazione del significato emozionale degli stimoli (Adolphs et al., 1999; Adolphs et al., 2002; Phillips, 2003), in particolare a contenuto negativo (Adolphs & Tranel, 2003). Che certe strutture neurali si attivino maggiormente durante la processazione di informazioni socio-cognitive piuttosto che neurocognitive è un'ulteriore riprova che supporta la relativa differenziazione fra questi due costrutti cognitivi (Phillips et al., 2003).

In definitiva il riferimento al modo in cui social e neuro-cognition interagiscano tra loro serve a ribadire una volta di più quanto abbia senso tenere separate queste due aree neuropsicologiche nell'indagine dell'impairment cognitivo della popolazione schizofrenica. Il fatto poi che i disturbi della cognizione influenzino le capacità di funzionamento di questi pazienti ci ricorda che approfondire quest'ambito della ricerca va ben oltre un interesse meramente speculativo, inserendo il nostro approfondimento nel contesto di discorso più ampio, che rimanda alla pratica clinica e che apre a riflessioni sulle possibilità di recovery nella schizofrenia (Brekke & Nakagami, 2010). Si tratta di prospettive tutt'altro che remote laddove è stato dimostrato che miglioramenti degli outcome funzionali nei pazienti schizofrenici sono raggiungibili grazie a programmi di *cognitive remediation* che puntano al trattamento delle performance cognitive deficitarie, soprattutto se combinati con programmi di riabilitazione psichiatrica (McGurk et al., 2007).

1.5. L'IMPATTO DELL'ABUSO DI SOSTANZE SULLE FUNZIONI COGNITIVE NELLA SCHIZOFRENIA

1.5.1. LA SCHIZOFRENIA E L'ABUSO DI ALCOL E SOSTANZE

Il paradigma del (dis)funzionamento cognitivo nella schizofrenia poggia su una serie vastissima di evidenze, fondamentalmente raccolte a partire da studi il cui principale comune denominatore è rappresentato – a tutt'oggi - dall'attenta esclusione di soggetti con storia di abuso di sostanze. Primi insight sull'importanza di studiare la "neuropsicologia della doppia diagnosi" risalgono all'incirca alla seconda metà degli anni '90 (Tracy et al., 1995). In realtà l'uso di sostanze è stato, ed è ritenuto un fattore confondente nel contesto della ricerca sulla schizofrenia (Coulston et al., 2007a).

E' ormai noto che l'abuso di alcol e/o di altre sostanze fra i pazienti schizofrenici è un fenomeno tanto diffuso da costituire “*la regola piuttosto che l'eccezione*” (Buckley et al., 2009) - al punto che escludere questa fetta di pazienti dalla ricerca sulla cognition nella schizofrenia equivale a non studiare la parte forse più rappresentativa dell'intera popolazione schizofrenica. Per avere una misura delle dimensioni del fenomeno “doppia diagnosi” nella schizofrenia basta citare i dati dell’“*Epidemiological Catchment Area*” (ECA) (Regier et al., 1990), che ha fornito una stima di tassi di prevalenza per diagnosi di disturbo da uso di sostanze (SUD) *lifetime* pari al 47% nella popolazione schizofrenica degli Stati Uniti, con un rischio di soffrire di abuso/dipendenza da alcol e/o altre sostanze di 3-6 volte superiore per i soggetti schizofrenici rispetto alla popolazione generale statunitense. Dati europei ci arrivano dall’“*European Schizophrenia Cohort study*” (EuroSC), uno studio naturalistico di follow-up condotto su una coorte di 1200 pazienti schizofrenici di età compresa fra i 18 e i 64 anni (Carrà et al., 2012): i tassi stimati a partire dai dati raccolti in UK, Germania e Francia parlano di una prevalenza lifetime per comorbidità con una condizione di dipendenza da qualsiasi sostanza del 35% tra i pazienti schizofrenici in UK, con valori più bassi in Germania (21%) e in Francia (19%) (Carrà et al., 2012).

Tuttavia questa comorbidità non si esaurisce in una semplice casuale concorrenza dei due disturbi (Carrà et al., 2012). Descrivere e analizzare l'interazione fra l'abuso di sostanze e la malattia schizofrenica va oltre ad una questione rilevante in termini esclusivamente descrittivo-epidemiologici. Recentemente gli sforzi si sono concentrati sull'esplorazione della specifica relazione temporale fra disturbi da uso di sostanze e schizofrenia (es. Corcoran et al., 2008), incluso lo studio del contributo di potenziali fattori mediatori, così come dell'impatto di specifiche sostanze sul decorso della malattia stessa (Foti et al., 2010). Per alcune di queste sostanze, questa relazione potrebbe essere causale, con evidenze più robuste in questo senso per la cannabis (Moore et al., 2007; Semple et al., 2005; Zammit et al., 2002; Welch et al., 2011). Parliamo quindi di una questione che ha senso nel momento in cui apre ad una miglior comprensione dei meccanismi eziopatogenetici sottostanti lo sviluppo della malattia schizofrenica. È noto da tempo, inoltre, che la comorbidità con un disturbo da uso di sostanze nella schizofrenia assume particolare rilievo alla luce dell'associazione con indici di maggior gravità clinica-prognostica, quali più elevata ricorrenza di sintomatologia positiva, più precoci età d'esordio, più elevato rischio di depressione e suicidio, maggior incidenza di ricadute ed accessi ai servizi ospedalieri, nonché problemi legali e più scarsi outcome sul piano socio-lavorativo (Arendt et al., 2005; Dixon, 1999; Drake et al., 1989; Foti et al., 2010; Linszen et al., 1994; Mueser et al., 1998; Pristach & Smith, 1990). Se ben si è compresa l'entità delle implicazioni che l'impairment cognitivo comporta in termini di esiti di funzionamento complessivo per la maggior parte dei pazienti schizofrenici, allora ben si

comprenderà perché studiare la cognition nei pazienti schizofrenici, con e senza abuso di sostanze, costituisca una questione imprescindibile ai fini di una più puntuale stratificazione diagnostica, clinica e prognostica, e quindi ai fini di una più valida strutturazione dei trattamenti e dei servizi di cura per questi stessi pazienti.

È riconosciuto che l'abuso di alcol e sostanze abbia un impatto peggiorativo sugli outcome cognitivi della popolazione adulta senza alcuna comorbidità psichiatrica (es. Courtney & Polich, 2009; D'Souza et al., 2004); una recente meta-analisi ha dimostrato come l'abuso/dipendenza di alcol e di sostanze stupefacenti siano correlati ad un peggior riconoscimento del riconoscimento delle emozioni facciali rispetto ad una popolazione di controllo sana (Castellano et al., 2015). Poco si sa invece sull'entità e sul pattern con cui l'abuso agisca sulle funzioni cognitive dei pazienti schizofrenici (Coulston et al., 2007a; Rabin et al., 2011). Quello che emerge è il dato di un'interazione molto più complessa e non univoca di quanto osservato nella popolazione generale, che rimane poco definito a fronte di evidenze eterogenee e talora contraddittorie (Potvin et al., 2008; 2012; Segev & Lev-Ran, 2012).

Considerando studi su soggetti non clinici, esistono dati robusti sull'associazione fra abuso di sostanze e compromissione neuropsicologica. Ricordiamo prima di tutto i dati provenienti dal *Dunedin Study*, massiccia indagine prospettica di una coorte di oltre 1000 soggetti seguiti dalla nascita (1972/1973) per quasi 40 anni (Meier et al., 2012), che ha messo particolarmente in luce la possibilità di effetti neurotossici della cannabis sul cervello in fase di maturazione: l'uso persistente di cannabis, infatti, si associava, in un arco di tempo di oltre 20 anni, allo sviluppo di un ampio spettro di alterazioni neuropsicologiche, soprattutto a carico dei domini delle funzioni esecutive e della velocità di processazione, complessivamente persistenti dopo aver controllato per il livello di scolarità. L'impairment si concentrava soprattutto a carico di quei soggetti con storia di abuso esordito in età adolescenziale, con pattern di declino più ampi per uso persistente della sostanza; in questo cluster di soggetti, inoltre, l'interruzione dell'uso di cannabis non si accompagnava ad un recupero completo del livello di funzionamento cognitivo precedente l'onset dell'abuso stesso (Meier et al., 2012). Ricordiamo poi che la dipendenza da cannabis si è dimostrata associata con una più elevata prevalenza di sintomi psicotici nei soggetti giovani (Fergusson et al., 2003). A proposito dell'alcol, l'abuso prolungato si accompagna a deficit di astrazione, problem solving e memoria (Oscar-Berman et al., 1997). Anche il poli-abuso, soprattutto se comprendente gli oppioidi, sostiene effetti compromettenti le funzioni cognitive (Carey et al., 2003). In campioni di soggetti poli-abusatori, i risultati di test neuropsicologici hanno rivelato l'esistenza di disturbi delle funzioni esecutive, insieme alla documentazione di un'influenza differenziale sulla base della gravità dell'abuso, essendo la severità dell'abuso di MDMA maggiormente impattante sui domini

della working memory e del ragionamento astratto, quello della cocaina su indici del controllo inibitorio e quello della cannabis sulle componenti della flessibilità cognitiva (Verdejo-Garcia et al., 2005). Una recente revisione della letteratura raccolta su gruppi di abusatori cronici (Fernandez-Serrano et al., 2011) conferma il dato che tutte le sostanze d'abuso si associno comunemente a disfunzionalità importanti a carico dei domini della memoria episodica, dell'emotion processing, delle componenti esecutive e di decision-making; evidenze ancora più forti riguardano proprio la presenza di profili di impairment differenti ed in qualche modo sostanza-specifici, con effetti prevalenti di alcol e psicostimolanti su impulsività e flessibilità cognitiva, di alcol e MDMA sui domini della processazione spaziale, velocità di percezione e attenzione selettiva, di cannabis e MDMA sulla velocità di processazione e sulle abilità di pianificazione (Fernandez-Serrano et al., 2011). L'entità dei disturbi tende ad attenuarsi nei cluster che raggiungono la condizione di astinenza protratta, anche se sembrano permanere effetti correlati a pregresso abuso di psicostimolanti ed oppioidi sulla maggior parte dei domini neuropsicologici indagati (Fernandez-Serrano et al., 2011).

Le evidenze riguardanti specialmente la relazione fra abuso di sostanze e social cognition non sono molto vaste ma sembrano comunque allinearsi nel segnalare pattern deficitari nei gruppi di soggetti abusatori (senza altra diagnosi psichiatrica). Nel caso di uso ricorrente di cannabis, ad esempio, si è registrata una riduzione significativa della velocità di emotion recognition facciale rispetto a quanto misurato nei controlli (soggetti non utilizzatori) (Platt et al., 2010). Tale reperto non sembrava spiegato da un generalizzato rallentamento dei tempi di reazione, con una tendenza ad un più accurato riconoscimento sia delle emozioni positive che di quelle negative consensualmente ad incrementi dell'intensità delle emozioni espresse a livello facciale (Platt et al., 2010). Condizioni di poli-abuso sono state indagate nella loro relazione con l'accuratezza nell'identificazione delle sei emozioni di base al test di Ekman (Fernandez-Serrano et al., 2010): rispetto a soggetti non-drug using, i poliabusatori si contraddistinguevano per più carenti abilità di riconoscimento delle espressioni facciali di rabbia, disgusto, paura e tristezza, per i quali soprattutto l'abuso di cocaina risultava predittivo nei confronti di tale capacità (Fernandez-Serrano et al., 2010). In un recente studio (Trick et al., 2014), in cui pazienti etilisti sono stati indagati sia sotto il profilo neurocognitivo (IED) che socio-cognitivo (riconoscimento emozioni facciali), si è avuta la riprova di disturbi su entrambi i domini, in considerazione di evidenti maggior rigidità cognitiva e minor accuratezza nel riconoscere le espressioni di paura rispetto a quanto osservato nei soggetti sani.

Nel complesso, a queste alterazioni sembrano comunque sottostare correlati neurali. In indagini di neuroimaging funzionale (fMRI) si è visto che nel caso di uso cronico di cannabis l'attivazione dei network appartenenti alle funzioni della ToM avviene con modalità alterate rispetto alla norma, che

paiono sovrapponibili ai pattern di attivazione anomali descritti in soggetti in stadi a rischio per sviluppo di psicosi (Roser et al., 2012). Studi simili (fMRI) hanno messo in evidenza che lo stesso uso cronico di cannabis (Gruber et al., 2009) così come il delta-9-tetraidrocannabinolo (Fusar-Poli et al., 2009; Phan et al., 2008) possono determinare un'attenuazione dell'attivazione dell'amigdala durante i compiti di emotion recognition. Riprendendo l'appena citato studio di Trick e collaboratori (2014), peggiori performance alla valutazione di abilità di set-shifting e di emotion recognition erano associate a riduzioni del volume (MRI) della corteccia frontale, di entità maggiore nel cluster avente alle spalle più episodi di disintossicazione dall'alcol – e quindi con una dipendenza più severa (Trick et al., 2004).

1.5.2. L'ETEROGENEITÀ NEL FUNZIONAMENTO COGNITIVO DEI SOGGETTI SCHIZOFRENICI

Alla luce di queste evidenze, il quadro che fino ad oggi è stato possibile tratteggiare rispetto al funzionamento cognitivo dei pazienti schizofrenici con comorbidità per uso di sostanze apparirà “controintuitivo” (Potvin et al., 2008) - quantomeno in parte.

Una prima revisione condotta su oltre 60 studi, la maggior parte riguardanti l'indagine degli effetti di nicotina, alcol e cocaina, nonché di una condizione di poliabuso su svariati domini neurocognitivi di soggetti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico aveva portato a concludere per la mancanza di conoscenze conclusive sulla reale relazione esistente fra sostanze, cognition e psicosi (Coulston et al., 2007a): alcuni studi descrivevano la ricorrenza di maggiori deficit cognitivi nel cluster con doppia diagnosi rispetto a quello con sola diagnosi di schizofrenia, altri non mettevano in rilievo alcuna differenza, mentre in altri ancora le performance cognitive dei pazienti portatori di comorbidità erano apparse migliori. Nello specifico rispetto all'impatto della cannabis, si riconosceva una particolare carenza di dati - soprattutto se si tenevano presenti l'ampia diffusione dell'uso della sostanza nella popolazione degli schizofrenici (prevalenza di uso lifetime pari al 64.4%, Barnes et al., 2006) e il suo ancor più unico contributo nei confronti dell'onset e della prognosi della patologia stessa (Coulston et al., 2007a) - con alcuni lavori documentanti peggiori esiti (D'Souza et al., 2004, 2005; Liraud & Verdoux, 2002; Pencer & Addington, 2003), mentre altri fornivano invece l'evidenza di un'associazione con più valide prestazioni sotto il profilo cognitivo (Jockers-Scherübl et al., 2007; Kumra et al., 2005; Sevy et al., 2007; Stirling et al., 2003, 2005). Per ovviare a molti dei limiti metodologici della precedente letteratura, gli stessi autori australiani (Coulston et al., 2007b) avevano condotto un studio per valutare i correlati neuropsicologici dell'uso di cannabis nella schizofrenia: rispetto ai controlli sani le performance complessive dei pazienti apparivano sì più scarse, ma all'interno del gruppo clinico emergeva una

certa tendenza alla stratificazione essendo una più ampia proporzione di soggetti con abuso/dipendenza lifetime di cannabis più prestanti su parametri di velocità psicomotoria di coloro senza tale diagnosi; la frequenza e l'uso recente di cannabis erano inoltre associati con minor impairment, particolarmente nei domini dell'attenzione/velocità di processazione e delle funzioni esecutive (Coulston et al., 2007b).

Profili di superiori abilità nel dominio della velocità di processazione per il gruppo con doppia diagnosi emergevano anche nell'ambito di una prima meta-analisi (Potvin et al., 2008), che ha sintetizzato le evidenze riguardanti 1800 pazienti, con e senza abuso di sostanze. Mentre il consumo di alcol si associava con indici cognitivi complessivi più simili a quelli dei pazienti con sola diagnosi di schizofrenia e più basse capacità di working memory, l'uso preferenziale di cannabis caratterizzava la tendenza per più elevati score per le funzioni esecutive. Andavano quindi sempre più chiaramente a delinearci le forme e il peso dell'eterogeneità della popolazione schizofrenica (Potvin et al., 2008).

Due meta-analisi più recenti (Rabin et al., 2011; Yücel et al., 2012) hanno cercato di isolare dati strettamente riguardanti le performance cognitive dei pazienti schizofrenici con e senza abuso di cannabis. Considerati gli studi che si focalizzavano su una storia di uso di cannabis lifetime piuttosto che quelli documentanti uso recente/acuto della sostanza, Yücel e collaboratori (2012) arrivavano alla conclusione che, su una popolazione totale di 572 pazienti con schizofrenia, quelli con abuso lifetime di cannabis godevano di capacità migliori su tutti i domini cognitivi definiti secondo le indicazioni del progetto MATRICS; gli effect sizes della differenza fra i due gruppi risultavano particolarmente alti in corrispondenza proprio delle abilità di ragionamento e problem-solving ($d=0.67$). Anche la meta-analisi di Rabin e colleghi (2011), che aveva escluso dati riguardanti la comorbidità con abuso di sostanze diverse dalla cannabis (ma non l'uso pregresso di sostanze), era giunta a risultati simili laddove i pazienti schizofrenici cannabis-using ($n=356$) tendevano a funzionare meglio sotto il profilo neurocognitivo complessivo rispetto ai non-utilizzatori ($n=586$), con effect sizes medio-bassi su tutti i domini dall'intelligenza generale alle abilità di linguaggio.

Il dominio delle funzioni esecutive in particolare sembra connotarsi come un'area di particolare complessità. Si tratta sempre di evidenze in buona parte contraddittorie, con alcuni studi a sostegno di performance ora più scarse (Serper et al., 2000a, 2000b; Sevy et al., 1990), ora migliori (Carey et al., 2003; Joyal et al., 2003; Potvin et al., 2005; Stirling et al., 2005; McCleery et al., 2006) nei pazienti schizofrenici con doppia diagnosi rispetto a quelli senza storia di comorbidità; in alcuni casi i pattern di funzionamento esecutivo apparivano sovrapponibili (Addington & Addington, 1997; Clegorn et al., 1991; Nixon et al., 1996; Pencer & Addington, 2003). Più recentemente si è

osservato che la comorbidità con un disturbo da uso di sostanze (SUD) generalmente inteso (dove le sostanze più abusate sono alcol e cannabis, ed in misura minore, cocaina ed oppioidi), non sembra associarsi a significative differenze di performance nella schizofrenia rispetto alle funzioni esecutive, con l'età ed il numero di episodi di malattia a fungere da maggiori predittori in tal senso nella schizofrenia con SUD (Rodriguez-Jimenez et al., 2010).

Differenziando invece in base del tipo di sostanza, come ad esempio la cannabis, si è visto che le performance al WSCT costituivano l'unico parametro, fra quelli ottenuti per svariate altre abilità cognitive, che riusciva a differenziare i pazienti schizofrenici utilizzatori di cannabis da quelli con sola diagnosi di schizofrenia, laddove questi ultimi tendevano a totalizzare un minor numero di errori non-perseverativi (Scholes & Martin-Iverson, 2010). Ancora diverse le evidenze per i cluster più giovani, al primo episodio psicotico, per i quali non sembrano esserci differenze in merito a funzioni esecutive e working memory ("DLPFC functions") fra coloro che hanno o non hanno abusato di cannabis prima dell'onset della psicosi (Mata et al., 2008), se non per abilità di decision-making ("orbitofrontal cortex" functions) risultanti più disturbate nel gruppo con abuso pre-psicosi (Mata et al., 2008). Nel già citato lavoro di Yücel et al. (2012), invece, pazienti schizofrenici al primo episodio di malattia con comorbidità per abuso di cannabis lifetime avevano prestazioni migliori della controparte senza abuso in maniera particolarmente significativa proprio in corrispondenza del dominio delle funzioni esecutive (effect sizes più ampio, $d=0.90$), collocandosi in generale in una posizione intermedia fra i controlli sani ed il gruppo dei soggetti schizofrenici non-abusatori.

Un disturbo da uso di alcol comorbile tende ad accompagnarsi a peggiori outcome in corrispondenza di funzioni esecutive e abilità di set-shifting rispetto alla condizione di schizofrenia "pura" (Manning et al., 2009). Al contrario, il grave utilizzo di cannabis nei pazienti schizofrenici non si associa ad un significativo impairment delle performance al test IED stesso se confrontati con la controparte con diagnosi singola (Lev-Ran et al., 2012). Ad oggi tuttavia, proprio in fatto di abilità di set-shifting misurate con il test IED nella schizofrenia con o senza abuso di sostanze, le evidenze sono davvero scarse.

Un altro ambito particolarmente poco indagato relativamente all'impatto delle sostanze è quello della social cognition. In un recente studio (Bahorik et al., 2014) che ha messo a paragone i pazienti schizofrenici, con o senza storia di un SUD per alcol e cannabis, rispetto ai domini neuro- e socio-cognitivi come da definizione del gruppo MATRICS, gli autori non hanno riscontrato differenze fra i due gruppi (abuso vs non-abuso) nelle abilità di emotion recognition: la severità dell'abuso di alcol, tuttavia, si caratterizzava per un profilo differenziato, con più elevata gravità delle condotte di abuso associata a migliori prestazioni ai compiti di emotion recognition, nonché a

peggiori abilità di ragionamento. Dalla ricerca del già citato progetto GROUP (Meijer et al., 2012b), condotto su quasi 1000 pazienti con malattia psicotica non-affettiva, i relativi fratelli non affetti (953) e 554 soggetti di controllo, arrivano comunque prove del fatto che il cluster dei pazienti che hanno storia di abuso lifetime di cannabis potrebbero costituire un sottogruppo con “superiore potenziale cognitivo” rispetto ai soggetti non-abusatori, viste le significativamente migliori capacità di facial affect recognition e face identity recognition (Meijer et al., 2012b).

Anche a livello di neuroimaging funzionale iniziano ad esserci elementi suggestivi di una differenza, nella popolazione schizofrenica, fra i pazienti con doppia diagnosi o meno, laddove nei due sotto-cluster, a fronte di uno stesso stimolo emozionale, i pattern di attivazione neuronale sembrano essere differenti (Potvin et al., 2007).

Sebbene la conoscenza in questo specifico campo della ricerca sulla schizofrenia rimanga ancora poco definito e ancora tutto da approfondire, un dato comunque certo è che i pazienti schizofrenici con storia di doppia diagnosi siano portatori di maggiori deficit sia socio- che neuro-cognitivi rispetto alla norma: in quegli studi che hanno incluso un gruppo di controllo non clinico, i pazienti schizofrenici con abuso, insieme ai non abusatori, si collocano al di sotto dei valori della popolazione di controllo (es. Bahorik et al., 2014; Coulston et al., 2007b; Scholes & Martin-Iverson, 2010; Yücel et al., 2012), presentando un funzionamento talora “intermedio” fra quello della controparte senza storia di SUD e i soggetti sani (Yücel et al., 2012). E’ quindi possibile, come ipotizzato quasi trent’anni fa, che il loro stato cognitivo sia “unico” (Alterman, 1985; Butters et al., 1987) e che proprio in questa tipicità risieda il senso di quello che è stato definito il “paradosso della doppia diagnosi” (Penk et al., 2000): un paradosso che vuole il paziente schizofrenico con doppia diagnosi come quello sì gravato da maggior disorganizzazione e più severi disturbi comportamentali, ma al contempo come quello dotato di migliori competenze sul piano sociale – con livelli di autonomia e funzionamento comunitario più validi una volta risolta l’acuzie (Penk et al., 2000). Come questo paradosso si spieghi potrebbe avere molto a che vedere con quanto emerso proprio nell’ambito della ricerca che esplora la relazione fra sostanze, cognition, schizofrenia e caratteristiche genetiche. Vero è che la gran parte dell’attenzione, all’interno di questa specifica indagine, è stata rivolta allo studio del ruolo svolto dalla cannabis, in relazione all’alta prevalenza del suo utilizzo patologico fra i soggetti schizofrenici e all’impatto che tale sostanza sembra avere in termini eziopatogenetici rispetto allo sviluppo della malattia schizofrenica stessa (Arsenault et al. 2002; Barnes et al., 2006; Fergusson et al., 2005; Henquet et al., 2005; Zammit et al., 2002).

Per spiegare il perché i pazienti schizofrenici che abusano di cannabis tendano a mostrare migliori competenze cognitive, alcuni autori (Coulston et al., 2007b; Jockers-Scherübl et al., 2007; Potvin et

al., 2008) hanno avanzato l'ipotesi che questa sostanza abbia proprietà neuroprotettive (Ramirez et al., 2005), per cui, nel breve termine, la cannabis potrebbe stimolare la neurotrasmissione a livello frontale (Cohen et al., 2008; Coulston et al., 2007a, 2007b; Verrico et al., 2003). Infatti, numerosi studi sia in vivo che in vitro ne mostrano gli effetti antiossidanti, anti-eccitotossici ed anti-infiammatori a livello cellulare, così come un effetto neuroprotettivo in svariati modelli di danno o tossicità neuronale (Hampson et al., 2000; Sarne & Mechoulam, 2005). D'altro canto, è ben noto che gli effetti farmacologici prodotti dal consumo acuto di cannabis siano di tipo peggiorativo piuttosto che benefici sulle performance cognitive dei soggetti sani (D'Souza et al., 2004; Ranganathan & D'Souza, 2006; Solowij & Michie, 2007), così come l'assunzione regolare e cronica della sostanza si associ a deficit cognitivi (Solowij et al., 2002). È stato ipotizzato che le sostanze siano dotate di pattern di azione sul cervello di soggetti "sani" dal punto di vista psichiatrico diversi rispetto agli effetti sostenuti da parte delle stesse sostanze a livello delle funzioni cerebrali dei pazienti portatori di malattia mentale (Cohen et al., 2008). In realtà è noto che la somministrazione intravenosa in acuto di Δ -9-tetraidrocannabinolo (Δ -9-THC) in soggetti schizofrenici stabili dal punto di vista clinico-psicofarmacologico sia seguita da una transitoria recrudescenza psicotica e svariati deficit cognitivi (deficit di memoria e learning, di vigilanza, etc.) (D'Souza et al., 2005). Questi risultati di certo non spiegano il perché i pazienti schizofrenici usino/abusino di cannabis (D'Souza et al., 2005) – soprattutto se si tiene conto che, sulla base di quanto soggettivamente riportato, l'utilizzo di cannabis da parte del paziente sia attuato proprio con finalità di auto-cura nei confronti della sintomatologia negativa/depressiva, per contrastare gli effetti collaterali dei farmaci, per "sentirsi bene", per rilassarsi e socializzare con i pari (Addington & Addington, 1997; Addington & Duchak, 1997; Brunette et al., 1997; Dixon et al., 1991; Fowler et al., 1998; Goswami et al., 2004; Peralta & Cuesta, 1992; Schneier & Siris, 1987). Tuttavia, ricordando alcuni studi più recenti che hanno esplicitamente esplorato la relazione fra cognition, cannabis e schizofrenia, come la meta-analisi e lo studio sui pazienti al primo episodio psicotico condotti da Yücel e collaboratori (Yücel et al., 2012), l'ipotesi dell'azione neuroprotettiva della cannabis apparirà ancora più improbabile, anche se non completamente escludibile (Schnell et al., 2009; Yücel et al., 2012): infatti, quando viene incluso l'uso current di cannabis, l'associazione positiva fra abuso di cannabis lifetime e miglior funzionamento cognitivo si riduce (Yücel et al., 2012). Lo stesso tipo di associazione è stato riscontrato nello studio cross-sectional di Meijer e dei ricercatori del progetto GROUP (Meijer et al., 2012b), dove l'uso current di cannabis nei pazienti schizofrenici si accompagnava a peggiori performance su apprendimento verbale immediato, velocità di processazione e working memory (Meijer et al., 2012b).

Un'altra possibilità è che i pazienti utilizzatori di cannabis si distinguano per avere migliori capacità sociali alla luce del fatto che procurarsi e sostenere l'abuso della sostanza necessariamente richiede un livello di funzionamento superiore (Joyal et al., 2003; Potvin et al., 2008), caratteristica che risulterebbe evidente anche sotto il profilo cognitivo. I pazienti schizofrenici con un disturbo da uso di sostanze, infatti, sono stati descritti come più performanti sul piano psicosociale in epoca premorboza, con tratti personologici meno disturbati, e con sviluppo psicologico e socio-sessuale più vicino alla norma rispetto ai pazienti con la sola diagnosi di schizofrenia (Dixon et al., 1991). Un funzionamento premorboza più valido e la presenza di una sintomatologia negativa meno grave, caratteristiche tipiche del cluster dei pazienti con abuso, li metterebbe nella condizione di avere accesso al mondo sociale dei coetanei, e quindi alle sostanze/all'acquisto delle sostanze, in maniera più facile e probabile di quanto non avvenga per i pazienti senza storia di SUD (Jockers-Scherübl et al., 2007; Potvin et al., 2008; Stirling et al., 2005). Sebbene questa ipotesi di "selezione sociale" possa più verosimilmente valere nel caso della cocaina e di altre droghe "pesanti", la cannabis è una sostanza ad oggi molto diffusa e più agevolmente disponibile, e venirne in contatto o anche procurarsela non dovrebbe richiedere abilità socio-cognitive "eccezionali", tant'è che le evidenze a sostegno paiono piuttosto scarse, laddove bassi livelli di funzionamento premorboza risultano correlati ad elevati livelli di uso di sostanze illecite, sia nella schizofrenia che nel disturbo bipolare (Ringen et al., 2008). Citando sempre lo studio di Yücel et al. (2012), la validità assoluta di questa ipotesi sembra in parte venire meno, vista la riportata assenza di differenze fra i giovani pazienti schizofrenici abusatori e quelli non-abusatori agli score di funzionamento attuale o premorboza (Yücel et al., 2012).

Nonostante sia chiaro che la cannabis *non sia una causa*, né sufficiente né necessaria, di psicosi, è stato dimostrato che questa sostanza interagisca con un substrato di vulnerabilità neurobiologica in qualità di fattore precipitante, slatentizzando la manifestazione del disturbo in soggetti già predisposti allo sviluppo di psicosi (Caspi et al. 2005; Linszen & van Amelsvoort, 2007). In altre parole, i pazienti con schizofrenia e abuso di cannabis potrebbero costituire un sottogruppo di pazienti intrinsecamente meno vulnerabili dal punto di vista biologico per lo sviluppo di schizofrenia rispetto ai pazienti che non ne hanno mai fatto uso, ma nei quali l'utilizzo patologico della sostanza potrebbe agire da "trigger" nei confronti dell'onset della malattia stessa (Meijer et al., 2012b; Yücel et al., 2012). Studi che si sono concentrati sulla relazione temporale intercorrente fra uso di cannabis e l'esordio della patologia, hanno messo in luce che il funzionamento cognitivo dei pazienti che erano entrati in contatto con la sostanza prima della comparsa di psicosi (Rodríguez-Sánchez et al., 2010; Stirling et al., 2005) o comunque in età precoci (Jockers-Scherübl et al., 2007) tendeva particolarmente a rimanere sostanzialmente intatto. All'interno del gruppo dei

pazienti al primo episodio di malattia con una storia di uso di cannabis, il profilo cognitivo di coloro che iniziavano ad abusare della sostanza più precocemente risultava più valido, in termini indipendenti dalla durata o dalla dose di cannabis (Yücel et al., 2012) – diversamente da quello che si osserva nei controlli sani, dove la tendenza è quella di una cognitività peggiore a fronte di un più precoce inizio dell'uso della sostanza (Solowij & Michie, 2007). In questo gruppo di soggetti cognitivamente meno vulnerabili, quindi, l'onset precoce dell'uso di cannabis potrebbe aumentare il rischio di sviluppare psicosi, facilitando la conversione nella malattia franca, che altrimenti avrebbe anche potuto non manifestarsi (Yücel et al., 2012). È possibile, in altre parole, che si tratti di una specifica sotto-classe di soggetti che avrebbero potuto rimanere anche asintomatici, o diventare sintomatici anni più tardi, se non avessero abusato di cannabis (Yücel et al., 2012). Questa ipotesi sembra avallata anche da altri autori, e non solo in termini di ordine temporale: Schnell e colleghi (2009), ad esempio, hanno documentato la presenza, nella loro popolazione di schizofrenici con SUD, di un'associazione positiva fra migliori prestazioni attentive e mnemoniche ed una più elevata frequenza dell'uso di cannabis, come a dire che più bassa è la predisposizione allo sviluppo della malattia, più pesante potrebbe essere il “carico” della sostanza necessario a slatentizzarla (Schnell et al., 2009).

Nel complesso, queste evidenze suggeriscono che ad essere implicati non sono gli effetti cognitivi della cannabis di per sé considerati, ma il contributo che la cannabis dà rispetto all'esordio della schizofrenia, a poter meglio spiegare le ragioni per cui il funzionamento cognitivo sia relativamente meno disturbato nella schizofrenia con storia di SUD (Meijer et al., 2012b).

A sostegno di questa teoria della “vulnerabilità biologica” sono state raccolte evidenze di ordine diverso, come quelle provenienti da ricerche longitudinali: i pazienti schizofrenici con abuso di cannabis che arrivano all'attenzione per acuzie hanno un potenziale di recupero più elevato, sia sul versante clinico che sul piano cognitivo, soprattutto dopo l'interruzione delle condotte tossicofiliche (Løberg & Hugdahl, 2009). La regressione delle condotte d'abuso dopo il primo episodio di psicosi, inoltre, potrebbe spiegare il perché si osservino più alti tassi di remissione della psicosi e più alte probabilità di migliori outcome a lungo termine nei pazienti giovani (Lambert et al., 2005).

In accordo con quest'ipotesi, ricordiamo da ultimo alcune evidenze provenienti da studi su correlati neurali e genetici. Studi di imaging, come quello di Ruiz-Veguilla et al. (2009), sono suggestivi in questo senso: gli autori, infatti, hanno riscontrato il reperto di minor danno neurologico dopo lo sviluppo di psicosi in quei pazienti che, prima dell'insorgenza di schizofrenia, avevano abusato di cannabis. Ciò lascia pensare che sottostante questo cluster di soggetti vi sia una più bassa predisposizione genetica per sviluppo di psicosi (Ruiz-Veguilla et al., 2009). Che la complessa

relazione fra cannabis, schizofrenia e cognition possa giocarsi proprio a livello di specifiche interazioni gene-ambiente e gene-gene è un'ipotesi che ci viene più propriamente confermata da studi come quello di Henquet e colleghi (2006), condotto su soggetti ad alto rischio genetico per psicosi. Studiando gli effetti dell'esposizione a cannabis nei familiari di pazienti psicotici e soggetti di controllo, i ricercatori avevano individuato un'associazione fra la somministrazione in acuto di Δ -9-THC e il declino cognitivo nei domini della memoria verbale e della velocità di processazione; in più la sensibilità agli effetti cognitivi THC-correlati era apparsa moderata da un polimorfismo funzionale del gene catecol-o-metiltransferasi (COMT) – gene che è noto per moderare il rischio di sviluppo di psicosi in associazione all'uso di cannabis (Henquet et al., 2006).

Alla luce di queste “scoperte” ci appare in definitiva sempre più giustificato l'interesse dei ricercatori nel continuare a studiare i deficit cognitivi della schizofrenia, e ad esplorarli soprattutto quali aspetti connessi alla vulnerabilità neurobiologica per la malattia e quindi come suoi marker endofenotipici specifici (Snitz et al., 2006).

1.6. SCHIZOFRENIA E SUSCETTIBILITA' GENETICA

Sebbene non vi sia chiarezza sull'eziopatogenesi della schizofrenia, la componente genetica sembra rivestire un ruolo essenziale nella nascita e nello sviluppo di questo disturbo.

Le prime evidenze a supporto di questa tesi riguardano studi sui familiari di soggetti affetti da schizofrenia: il rischio di sviluppare la malattia in questa categoria di individui è 5-10 volte superiore alla popolazione generale, percentuale che si riduce progressivamente col diminuire del grado di parentela (Tsuang et al., 1980). Gli studi gemellari hanno evidenziato tassi di concordanza molto maggiori tra i gemelli monozigoti (50- 60%) rispetto ai dizigoti (10-15%), in accordo con la proporzione di geni in comune (Cardno et al., 1999; Sullivan et al., 2003). L'ereditabilità della schizofrenia, approssimativamente stimata all'80%, tende a diminuire con l'utilizzo di criteri diagnostici più restrittivi e nell'analisi di specifici sottotipi, pur rimanendo significativa in tutti gli studi (Portin e Alanen, 1997). In anni recenti poi lo studio della genetica in psichiatria ha conosciuto un enorme progresso grazie al contributo della biologia molecolare (Thomson e Esposito, 1999), che ha permesso di individuare in maniera puntuale i geni potenzialmente implicati nello sviluppo di un disturbo psicotico. Recentemente un gruppo di ricercatori, *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium* (2014), ha concluso un importante lavoro di revisione degli studi condotti in materia, individuando almeno 108 loci genomici indipendenti come associati alla schizofrenia.

Secondo il concetto di eziopatogenesi multifattoriale, che ad oggi sembra il modello che meglio rispecchia lo sviluppo della schizofrenia, così come della maggior parte dei disturbi psichici, è l'interazione tra fattori genetici ed ambientali che porta al concludersi della patologia: la presenza di una predisposizione genetica individuale non è infatti sufficiente allo sviluppo del disturbo psicotico, ma diventa determinante il ruolo dell'influenza reciproca tra gene e ambiente. Questo fenomeno trova una naturale convergenza nel concetto di *endofenotipo*. Derivato dall'entomologia, nella ricerca genetica questo termine ha assunto il significato di markers biologici posti tra il genotipo e il fenotipo finale che possono indicare la suscettibilità allo sviluppo di una patologia, o rappresentarne segni precoci (Gottesman e Gould, 2003). Il termine endofenotipo indica quindi un "tratto" misurabile con test neuropsicologici o tecniche neurofisiologiche, presente nei pazienti affetti da un disturbo psichiatrico e nei loro familiari, che costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Molti endofenotipi hanno anche effetti patoplastici ed influenzano il decorso della patologia psichiatrica e l'esito. Ciò apre pertanto interessanti scenari per la prevenzione della psicosi in cui la costruzione di modelli integrativi gene-ambiente sembra focalizzare un obiettivo di assoluta centralità.

1.6.1. GENE COMT E POLIMORFISMO VAL¹⁵⁸MET

All'interno di questo panorama, il nostro interesse si focalizza sui marker genetici considerati implicati in maniera particolare nella complessa interazione tra schizofrenia, cognition e abuso di sostanze, ossia i tre fattori che rappresentano il core del nostro progetto di ricerca.

Nello specifico le indagini genetiche da noi condotte riguardano il gene COMT (costituito da 217bp), che codifica per l'enzima Catecol-O-metil-transferasi (COMT). Si tratta di uno degli enzimi, insieme alla monoaminossidasi (MAO), maggiormente implicati nella degradazione delle catecolamine nei mammiferi (Gogos et al., 1998), specialmente di dopamina e noradrenalina, che, come risaputo, hanno un ruolo rilevante nel determinare il funzionamento cognitivo e comportamentale nell'uomo (Egan et al., 2001). Il COMT, appartenente alla classe enzimatica delle transferasi, svolge la sua azione catalizzando il trasferimento di un gruppo metilico da S-adenosilmetionina (SAM) al gruppo idrossilico della catecolamina (Chen et al., 2004). È localizzato a livello delle membrane cellulari e nelle vescicole pinocitotiche ed è idrosolubile.

La candidatura del gene codificante per COMT come fattore di suscettibilità a diversi disturbi mentali, tra cui anche la schizofrenia, è stata ipotizzata più di quarant'anni fa, dall'osservazione di un'attività bimodale dell'enzima (Weinschilboum et al. 1974): sembrava pertanto che l'ereditarietà giocasse un ruolo fondamentale nel funzionamento del COMT (Weinschilboum & Raymond 1977). Questa ipotesi è stata poi confermata dall'individuazione di uno specifico polimorfismo funzionale

(numero di identificazione del *Single Nucleotide Polymorphism Database*: rs4680), caratterizzato dalla mutazione di un singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism – SNP): la adenosina (A) si sostituisce alla guanina (G) con conseguente sostituzione, a livello della sintesi proteica, dell'aminoacido Valina (Val) con una Metionina (Met) nella posizione 108 (COMT solubile)/158 (COMT trans-membrana) della catena aminoacidica (*polimorfismo Val¹⁵⁸Met*) (Lachman et al., 1996; Lundstrom et al., 1995).

Questo polimorfismo, molto diffuso nella popolazione generale, influenza sensibilmente l'attività dell'enzima: è stato infatti dimostrato che i soggetti portatori della variante Met sono 3-4 volte meno efficienti nel degradare la dopamina, a causa di una minore e più lenta attività enzimatica (Lachman et al., 1996; Strous et al., 1997; Strous et al., 2003). Ne consegue che gli individui con omozigosi per l'allele Met avranno la peggiore attività enzimatica di COMT, e di conseguenza una maggior attività dopaminergica, mentre i soggetti con genotipo ValVal saranno caratterizzati da un funzionamento migliore del COMT, e quindi da una riduzione della dopamina a livello sinaptico (Winterer e Weinberber, 2004); infine gli eterozigoti ValMet avranno una funzionalità enzimatica intermedia, essendo i due alleli codominanti (Mannisto et al., 1999).

Sembra quindi che la presenza di questo SNP possa portare a modificazioni anche sostanziali dell'assetto dopaminergico cerebrale, con effetti differenti nelle diverse aree cerebrali in base all'espressione genica. Il COMT è considerato infatti un importante modulatore della funzionalità corticale a livello prefrontale, ove è responsabile del metabolismo di più del 60% della dopamina circolante; diversamente avviene a livello del nucleo striato e del nucleo accumbens, ove il metabolismo dopaminergico è regolato in gran parte dalle MAO, mentre il COMT catabolizza solo il 15% della dopamina ivi presente.

1.6.2 POLIMORFISMO VAL¹⁵⁸MET E SCHIZOFRENIA

Il COMT è considerato un gene fortemente correlato alla schizofrenia, sia per motivazioni relative alla sua localizzazione genomica che per gli aspetti funzionali che lo caratterizzano:

- Il gene COMT è stato localizzato, insieme ad altri 47 geni, sul cromosoma 22q11.21 (Grossman et al., 1991), all'interno di una regione associata alla schizofrenia (Lewis et al., 2003; Owen et al., 2003);
- È proprio a questo livello del cromosoma 22 che avviene la microdelezione responsabile della *Sindrome di DiGeorge*, detta anche *Sindrome velo-cardio-facciale*, che, tra le numerose caratteristiche che la contraddistinguono, presenta un rischio di sviluppare schizofrenia 30 volte superiore a quello della popolazione generale (Bassett et al., 2003; Horowitz et al., 2005); gli individui affetti da questa sindrome mostrano inoltre uno

specifico profilo cognitivo, caratterizzato da deficit marcati a livello di funzioni esecutive, capacità attentiva e abilità di astrazione (Golding-Kushner et al., 1985; Woodin et al., 2001);

- In accordo con l'ipotesi eziopatogenetica dopaminergica, la schizofrenia è caratterizzata da ridotta attività dopaminergica a livello della corteccia prefrontale e al contrario da un suo aumento a livello delle aree subcorticali (Da Silva Alves et al., 2008).

In questi termini sembra non esserci gene con un razionale migliore per essere candidato a fattore di rischio per lo sviluppo di schizofrenia (Williams et al., 2007).

L'assunto che il gene COMT sia fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi è stato valutato in maniera estesa. Il primo studio al riguardo ha riportato un'evidenza negativa per la correlazione con il polimorfismo Val¹⁵⁸Met in un campione di 78 casi e 78 controlli di origine europea (Daniels et al., 1996). Karayiorgou e colleghi, in seguito, confutarono questa tesi in uno studio di associazione effettuato su di un campione di 157 pazienti e 129 controlli di origine europea, rilevando una correlazione positiva tra il polimorfismo rs4680 e la schizofrenia (Karayiorgou et al., 1998); tali risultati vengono successivamente confermati da Ohmori e colleghi, in uno studio su di un campione di 150 schizofrenici di origine asiatica e 150 controlli della stessa etnia (Ohmori et al., 1998). Una meta-analisi del 2003 atta a valutare separatamente studi case-control e family-based presenti sull'argomento, giunge alla conclusione per la quale l'allele Val potrebbe rappresentare un fattore di rischio piccolo ma rilevante per lo sviluppo di schizofrenia, specialmente per popolazioni di origine europea (Glatt et al., 2003). Questa predominanza dell'allele Val in soggetti affetti da psicosi si tradurrebbe in una minor attività dopaminergica prevalentemente a livello prefrontale, che spiegherebbe lo scadimento delle performance cognitive caratteristico del soggetto schizofrenico; a livello mesolimbico, al contrario, si assisterebbe ad un'iperattivazione tonica dopaminergica, che sarebbe implicata nei meccanismi sottostanti lo sviluppo dei sintomi positivi tipica della schizofrenia (Meyer-Lindenberg et al., 2005). In uno studio recente le ipotesi sul recettore dopaminergico D1 (DRD1) sono state correlate esclusivamente alla schizofrenia, ma solamente in soggetti schizofrenici di sesso maschile portatori dell'allele Val (Hoenicka et al., 2010). Una correlazione inversa tra enzima COMT trans-membrana ed espressione del recettore D1 è stata rilevata in uno studio post-mortem, a livello dei lobi frontali sia di soggetti sani, che di individui affetti da schizofrenia e da disturbo bipolare (Abdolmaleky et al., 2006) Uno dei più importanti studi di associazione tra il gene COMT e la schizofrenia si deve a Shifman et al. (2002), che ha analizzato in 724 pazienti e 4014 controlli, 12 SNP, incluso il polimorfismo Val¹⁵⁸Met: a tal riguardo riporta un'associazione positiva per il genotipo ValVal del gene COMT nella popolazione israeliana affetta da schizofrenia. A fianco della significatività riscontrata per il polimorfismo

Val¹⁵⁸Met, i ricercatori rilevano la presenza di una correlazione sia nelle frequenze alleliche che genotipiche di altri tre SNP (rs165588, rs165599 e rs737865).

Questa associazione tra polimorfismo rs4680 e schizofrenia, più chiaramente documentata nelle popolazioni caucasiche, appare incerta in quelle asiatiche (Glatt et al., 2003). Uno studio condotto da Fan e colleghi su soggetti schizofrenici cinesi, ad esempio, seppur riconosca all'interno della popolazione una sovrarappresentazione dell'allele Val nel campione in esame, non rileva una correlazione significativa tra schizofrenia e tale allele (Fan et al. 2005). Lo stesso riscontro viene presentato da uno studio caso-controllo condotto su 320 soggetti schizofrenici di origine coreana confrontati con 379 soggetti sani appartenenti alla stessa etnia: il polimorfismo Val¹⁵⁸Met non sembrava essere associato al disturbo psicotico (Lee et al., 2005).

La letteratura sembra inoltre evidenziare una correlazione del polimorfismo in esame con specifiche caratteristiche cliniche del disturbo psicotico. Uno studio di Abdolmaleky e colleghi, ad esempio, rileva, in soggetti portatori dell'allele Val, un'età media di esordio di malattia inferiore di 7 anni rispetto ai soggetti caratterizzati da un omozigosi dell'allele Met (Abdolmaleky et al., 2006). Inoltre, sembra che soggetti con genotipo ValVal presentino sintomi psicotici più severi rispetto ai portatori degli altri genotipi (Molero et al., 2007). Il genotipo MetMet si mostra invece correlato a più alti livelli di ostilità, come riportato da Volavka e colleghi (Volavka et al., 2004).

Ci sono anche evidenze che correlano il polimorfismo in esame a determinati indici del volume cerebrale: un primo studio sostiene che ogni copia dell'allele Met sia correlata, sia in soggetti sani che in pazienti schizofrenici, ad un aumento del 2.6% del volume dell'amigdala destra e del 3.8% di quella sinistra e del 2.2% del volume ippocampale destro, mentre non sembra incidere sul volume cerebrale totale né su quello dei lobi frontali (Ehrlich et al., 2009). D'altro canto i soggetti portatori di allele Val sembrano essere caratterizzati da una densità inferiore della sostanza grigia a livello cingolare anteriore (McIntosh et al., 2007).

All'interno di una visione multifattoriale che possa spiegare l'eziopatogenesi di un disturbo così complesso come la schizofrenia, la presenza del polimorfismo Val¹⁵⁸Met verrebbe pertanto individuato come potenziale fattore di rischio nell'ambito della vulnerabilità genetica, che, seppur di minime dimensioni, nel contesto di una concomitante esposizione ambientale a patogeni, porterebbe allo sviluppo di un disturbo psicotico (Bilder et al., 2004).

1.6.3. POLIMORFISMO VAL¹⁵⁸MET E COGNITIVITA' NELLA SCHIZOFRENIA

Molte sono le evidenze a supporto dell'associazione dell'allele Val a deficit delle funzioni prefrontali, come memoria e attenzione (Bunney e Bunney, 2000; Weinberger et al., 2001), probabilmente mediato dal fenomeno di ipofrontalità conseguente all'incremento dell'attività di

COMT; al contrario la variante Met sembra correlata ad abilità cognitive più conservate (Egan et al., 2001; Verrico et al., 2003). Alcuni studi sembrano dimostrare come la presenza dell'allele Met predisponga a migliori performance attenzionali e di working memory, a scapito di peggiori abilità di flessibilità cognitiva (Neuhaus et al., 2009; Tunbridge, Harrison e Weinberger, 2006), mentre la presenza dell'allele Val sembra garantire un miglior processamento degli stimoli emotivi. In particolare, nell'esecuzione di task relativi al riconoscimento delle emozioni, la reattività a stimoli visivi spiacevoli è correlata al numero di alleli Met158 nell'amigdala, così come in altre aree limbiche e paralimbiche. Questa aumentata reattività limbica a stimoli spiacevoli potrebbe spiegare la minore resilienza emotiva nei confronti degli stati affettivi negativi osservata negli individui con un più alto carico di alleli met158 (Heinz e Smoka, 2006)..

Ne deriva che la presenza del polimorfismo rs4680 sembra implicato nel definire l'equilibrio tra stabilità e flessibilità cognitiva.

Ulteriori evidenze emergono da studi che utilizzano tecniche di neuroimaging che permettono di correlare il polimorfismo COMT in oggetto e l'attivazione della corteccia prefrontale: uno studio di Mier e colleghi, ad esempio, evidenzia, tramite RMN funzionale, un aumentato metabolismo dei lobi frontali durante attività di working memory, significativamente differente per i soggetti con allele Met rispetto ai portatori dell'aplotipo Val (Mier et al., 2010). Studi successivi hanno mirato a dimostrare, grazie all'utilizzo concomitante di strumenti neuropsicologici e di imaging funzionale, l'incidenza del polimorfismo rs4680 sull'attività dopaminergica e, di conseguenza, sulle abilità cognitive. In un studio condotto da Egan e colleghi, ad esempio, si sono confrontati tre diversi gruppi, costituiti da 175 pazienti schizofrenici, 219 fratelli non affetti di pazienti schizofrenici e 55 controlli sani: le varianti COMT sono risultate associate alle funzioni esecutive, misurate tramite il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e all'attività della corteccia prefrontale, determinata mediante *Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI). I soggetti che esprimevano l'allele Met mostravano infatti migliori performance cognitive e una più efficiente attivazione della corteccia prefrontale durante l'esecuzione di test che esploravano la memoria di lavoro. Al contrario l'allele Val, che induceva uno stato ipodopaminergico aumentando l'eliminazione del neurotrasmettitore, si correlava a peggiori risposte al WCST ed era più frequentemente trasmesso ai pazienti schizofrenici (Egan et al., 2003). La stessa linea di evidenze viene riscontrata in uno studio condotto da Goldberg e colleghi su 74 soggetti affetti da schizofrenia, messi a confronto con 108 fratelli non schizofrenici e con un gruppo di 68 soggetti sani: i soggetti con omozigosi MetMet avevano risultati migliori al test cognitivo nBack rispetto ai soggetti con omozigosi ValVal (Goldberg et al., 2003).

La meta-analisi di Barnett e colleghi, condotta prendendo in considerazione 12 studi sull'argomento, sembra al contrario non rilevare differenze significative delle funzioni cognitive in relazione al polimorfismo Val158Met in soggetti con schizofrenia (Barnett et al., 2007); lo stesso risultato emerge in un secondo studio in cui il confronto interessava nello specifico i pazienti schizofrenici al primo episodio di malattia (Mata et al., 2006).

1.6.4 POLIMORFISMO VAL¹⁵⁸MET E ABUSO DI SOSTANZE

Seppur la letteratura al riguardo sia meno fiorente rispetto a quella sulla schizofrenia, vi sono evidenze sempre maggiori di una correlazione del polimorfismo Val¹⁵⁸Met del gene COMT con comportamenti di abuso di alcol e sostanze. Il meccanismo sottostante questa associazione è da ricercare nel ruolo esercitato dall'enzima COMT a livello del sistema cosiddetto della "ricompensa". Questo circuito, che ha i suoi nodi focali a livello del sistema dopaminergico mesolimbico con l'amigdala e l'ippocampo e del nucleus accumbens, costituisce l'apparato deputato alla percezione della gratificazione. Un generale consenso della letteratura conferma che una disfunzione della cascata della gratificazione, specialmente se correlata all'attività dopaminergica, può produrre una impercettibile condizione di malessere e conseguentemente la ricerca di stimoli sempre nuovi, fuori dall'ordinario e a forte contenuto emozionale (Blum et al., 2000). Il polimorfismo rs4680 si inserisce in questo contesto andando a incidere sull'attività dopaminergica mesolimbica, che rappresenta la via finale di questo complesso circuito neuronale. I meccanismi specifici sottostanti sono per lo più sconosciuti, e la letteratura al riguardo si mostra spesso discordante e non conclusiva. Si pensa, ad esempio, che più elevate capacità di working memory, regolate a livello della corteccia prefrontale, possano moderare gli effetti dei processi cognitivi impulsivi sottostanti alle condotte di carving nella dipendenza da alcol (Houben et al., 2010).

Il corpo di evidenze più voluminoso in questo ambito riguarda la correlazione del polimorfismo COMT in esame con l'abuso di alcol (Laucht et al., 2012; Schellekens et al., 2013; Foroud et al., 2007): la maggior parte degli studi sull'argomento sembra concorde nell'indicare una significativa associazione della variante allelica Met al rischio di sviluppare una dipendenza da questa sostanza. I meccanismi patogenetici sottostanti non sono del tutto chiari, ma sembrano riguardare l'instaurarsi di alterati meccanismi di rinforzo in seguito ad intossicazioni acute, così come a ridotte capacità di reagire a stati emotivi negativi e a minori abilità di flessibilità cognitiva (Bilder et al., 2004; Enoch, 2006; Oroszi and Goldman, 2004). È stato inoltre dimostrato che i soggetti portatori di aplotipo Met presentano una ridotta inattivazione dopaminergica a livello mesolimbico, con conseguente maggiore vulnerabilità a sviluppare una dipendenza da alcol; nello specifico, sembra che tale variante allelica sia correlata ad abuso/dipendenza da alcol late-onset (Tiihonen et al.,

1999). Uno studio finlandese condotto su 896 soggetti di sesso maschile evidenzia come la presenza del polimorfismo rs4680 incida sull'introito di alcol non solo nella categoria degli alcolisti, ma anche all'interno della popolazione generale (Kauhanen et al., 2000). Alcune evidenze sembrano mostrare che gli alcolisti con omozigosi Met presentino migliori performance neurocognitive dal punto di vista delle funzioni esecutive (Durazzo et al., 2012); d'altro canto sembrano anche maggiormente esposti al rischio di compiere gesti autolesivi a scopo suicidario (Nedic et al., 2011).

Più scarse e contraddittorie le evidenze che correlano il polimorfismo rs4680 alla dipendenza da sostanze diverse dall'alcol. È questo l'esempio di un ampio studio olandese che riscontra una correlazione positiva tra il polimorfismo in oggetto e la dipendenza da nicotina (Omidvar et al., 2009). In un campione di donne con dipendenza da oppioidi si è evidenziata una correlazione con il polimorfismo Val¹⁵⁸Met (Oosterhuis et al., 2008).

La presenza di un'omozigosi Val è stata invece correlata significativamente in un campione di soggetti poliabusatori (Vandenbergh et al., 1997), così come in soggetti che abusano di eroina (Horowitz et al., 2010) e di metanfetamine (Li et al., 2004).

Quanto alla cannabis, sono ormai consolidate le evidenze al riguardo dell'uso di tale sostanza come fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi, rischio che aumenta in correlazione con la potenza dei cannabinoidi e con l'età d'esordio dell'abuso (Arseneault et al., 2004; Di Forti et al., 2009; Moore et al., 2007). Nonostante questa forte interazione e nonostante i cannabinoidi rappresentino la sostanza illegale più diffusa, con circa 180 milioni di utilizzatori in tutto il mondo (UNODC, 2013), la maggior parte dei consumatori di cannabis non sviluppa un disturbo psicotico, suggerendo la presenza di fattori genetici che influenzino tale vulnerabilità (Casadio et al., 2011; Henquet et al., 2005).

A tal riguardo il COMT si è dimostrato un candidato ideale, visto il ruolo incisivo di questo gene, e nello specifico del polimorfismo Val¹⁵⁸Met, nell'influenzare l'attività dopaminergica a livello della corteccia prefrontale, e di conseguenza le funzioni cognitive.

Alcuni studi sembrano concludere che la presenza dell'allele Met funga da fattore protettivo nei confronti degli effetti negativi dei cannabinoidi e del THC. La prima dimostrazione a tal riguardo deriva da uno studio longitudinale che ha rilevato un aumentato rischio di sviluppare psicosi in un campione di adolescenti che utilizzavano cannabis, ma esclusivamente negli omozigoti per l'allele Val (OR = 10.9) e, in minor misura, negli eterozigoti ValMet (OR = 2.5) (Caspi et al., 2005). Alcuni studi successivi fallirono nel tentativo di replicare tali risultati (van Winkel, 2011; Zammit et al., 2011), mentre altri supportavano un'ipotesi più complessa, che considerava un ulteriore

fattore di rischio ambientale, ossia l'aver subito maltrattamenti infantili (Alemany et al., 2014; Vinkers et al., 2013).

Queste prime evidenze erano sovrapponibili a quelle riscontrate nello studio degli effetti acuti successivi all'esposizione a cannabinoidi al riguardo dello sviluppo di esperienze psicotiche, che suggerivano l'associazione dell'allele Val ad effetti psicotogenici più intensi in soggetti con una predisposizione genetica allo sviluppo di un disturbo psicotico (Henquet et al., 2006; 2009).

La letteratura che indaga l'impatto del polimorfismo in esame sugli effetti cognitivi dell'uso di THC è scarsa ma dirimente: uno studio atto ad indagare l'influenza del genotipo del COMT dopo la somministrazione sperimentale di THC ha mostrato deficit nella memoria verbale e nell'attenzione nei soggetti con genotipo ValVal, che sono risultati invece assenti nei soggetti portatori dell'allele Met (Henquet et al., 2006). Un secondo studio, condotto su soggetti utilizzatori di cannabis a scopo ricreativo, indicava che gli effetti correlati al polimorfismo Val¹⁵⁸Met persistevano al di là del periodo di intossicazione acuta: i soggetti con storia di abuso di cannabis con genotipo ValVal presentavano, in condizione di astinenza dalla sostanza, performance peggiori a livello di attenzione e funzioni esecutive rispetto ai portatori dell'allele Met (Verdejo-Garcia et al., 2013). Il meccanismo sottostante quest'interazione tra polimorfismo rs4680 e THC è da ricercare a livello dell'attività cerebrale dopaminergica, come già dimostrato su modelli animali (Stumpenhorst et al., 2012).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio nasce dall'interesse nei confronti di quel disfunzionamento in ambito neuro- e socio-cognitivo che nel corso degli anni è stato sempre più delineato nel disturbo schizofrenico.

Nello specifico, il focus della nostra ricerca vuole soffermarsi su quale influenza possano esercitare il concomitante abuso di alcol e sostanze stupefacenti ed il genotipo individuale sulle abilità cognitive. La letteratura sull'argomento tende ad esser priva di quella fetta di popolazione affetta da schizofrenia con una condizione di abuso di sostanze in comorbidità, riconoscendo questa caratteristica come fattore confondente nella valutazione dell'assetto cognitivo di tale patologia. Emerge tuttavia come la presenza di una storia di uso di sostanze stupefacenti si riscontri in una percentuale tutt'altro che esigua di soggetti affetti da schizofrenia, risultando un fenomeno di grande rilevanza in primis dal punto di vista epidemiologico. Questo studio si propone pertanto di far luce sugli aspetti caratterizzanti il funzionamento cognitivo di una parte molto rappresentativa della popolazione affetta dalla malattia, e quindi in tal senso di contribuire all'identificazione delle reali problematiche dei pazienti schizofrenici sul piano cognitivo. A ciò si aggiunge infine il fatto che i soggetti schizofrenici con doppia diagnosi sono anche quelli (potenzialmente) gravati dai peggiori esiti sul piano del funzionamento globale: ben si comprende perciò l'importanza di ampliare ed approfondire le conoscenze su questo tema, in particolare ai fini di una più puntuale stratificazione clinica, prognostica e dei trattamenti in fatto di schizofrenia.

Considerato l'ampio spettro dei domini della neurocognition, si è deciso di analizzare una specifica area di particolare vulnerabilità all'interno del funzionamento cognitivo del paziente schizofrenico, ovvero le funzioni esecutive e la facial emotion recognition, che non solo si sono dimostrate specificamente alterate nella schizofrenia e legate in misura rilevante agli outcome a lungo termine della patologia stessa, ma che ad oggi sembrano rivestire un ruolo promettente in qualità di tratti neuropsicologici ed endofenotipici della malattia stessa.

Il nostro progetto si pone inoltre l'obiettivo di analizzare un ulteriore fattore, questa volta di carattere genetico, potenzialmente implicato nello sviluppo e nell'evoluzione della schizofrenia, nelle performance neurocognitive e nei disturbi da uso di alcol e sostanze. Sempre più numerosi, infatti, sono i loci genetici correlati al disturbo schizofrenico. La nostra scelta è ricaduta su uno specifico polimorfismo funzionale che interessa il gene COMT: si tratta di un marker molto studiato e che sembra avere importanti implicazioni sulle funzioni esecutive e sulla cognition in generale; d'altro canto vi sono anche evidenze che ne correlano la presenza alla predisposizione a sviluppare condotte di addiction, soprattutto nei confronti di sostanze stupefacenti. La letteratura sull'argomento, spesso discordante e non conclusiva, ha prodotto ad oggi poche evidenze al

riguardo, indicando la necessità di ulteriori approfondimenti in quest'area di ricerca, ancora agli esordi.

A partire da tali considerazioni, obiettivo specifico dello studio è quello di indagare le caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e genetiche specifiche di una popolazione di soggetti schizofrenici, distinguendo due gruppi sulla base della presenza o meno di un disturbo da uso di sostanze in comorbilità, con il fine di rilevarne eventuali reciproche analogie e/o differenze. Questo confronto ci permette infine di riflettere sull'influenza reciproca esercitata da fattori ambientali quali l'abuso di sostanze da un lato, e fattori genetici dall'altro, sulle abilità neurocognitive di un soggetto affetto da schizofrenia, stanti i riscontri ancora eterogenei presenti in letteratura, che noi ipotizziamo con secondari ad una potenziale interazione tra fattori di ordine genetico e fattori ambientali quali, appunto, l'abuso di sostanze in questa specifica popolazione clinica.

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Il progetto di ricerca si struttura come uno studio descrittivo-osservazionale di tipo trasversale, atto ad indagare le caratteristiche socio-demografiche, psicopatologiche, neurocognitive e genetiche di una popolazione di soggetti affetti da schizofrenia e abuso di alcol e/o sostanze in comorbidità.

Lo studio è condotto dalla Sezione di Psichiatria del Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, all'interno del progetto di dottorato in Neuroscienze afferente al medesimo Dipartimento. La realizzazione del progetto è stata possibile grazie alla collaborazione con la sezione di *Experimental Neurology Unit* dello stesso Dipartimento, e con il dipartimento di Neuroscience and Brain Technologies (NBT) dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) di Genova, che hanno messo a disposizione le loro competenze in ambito neurocognitivo e genetico, fondamentali per l'attuazione del progetto.

Lo studio è stato avviato dopo aver ricevuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca in data 19/02/2013.

Si specifica che il progetto è condotto in conformità alle "Norme di Buona Pratica Clinica" stabilite a livello internazionale, nel rispetto dei principi etici definiti nella "Dichiarazione di Helsinki" (World Medical Association, 1964 – ultima revisione ottobre 2008) e nella "Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina" (Convenzione di Oviedo, Consiglio d'Europa, 1996).

In virtù della convenzione fra l'Università degli Studi di Milano-Bicocca e l'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, l'arruolamento dei partecipanti avviene presso il Dipartimento di Salute Mentale (DSM) dell'ospedale, nello specifico all'interno dell'Unità Operativa di Psichiatria (U.O.P.).

La U.O.P. è suddivisa in unità di cura degenziali, di cui fanno parte il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) ed il Day Hospital psichiatrico; unità di cura territoriali, suddivise nei due Centri Psicosociali (CPS) di Besana Brianza e Monza e nei due Ambulatori Psichiatrici di Brugherio e Carate Brianza; unità di cura residenziali, che comprendono le Comunità Riabilitative ad Alta Assistenza (CRA), le Comunità Protette ad Alta Assistenza (CPA) e le Comunità Protette a Media Assistenza (CPM) di Brugherio e Besana Brianza; e infine unità di cura semi-residenziali, costituita dai Centri Diurni (CD) di Monza, Carate Brianza, Brugherio e Besana Brianza.

I soggetti candidati a partecipare al progetto di ricerca devono soddisfare specifici criteri di inclusione e di esclusione prima di essere arruolati. Le caratteristiche necessarie per il reclutamento sono le seguenti:

- Diagnosi secondo i criteri del DSM-IV-TR di Schizofrenia, con o senza Disturbo da Uso di Sostanze;
- Età compresa fra i 18 e i 65 anni;
- Capacità a fornire il consenso informato scritto.
- È prevista invece l'esclusione dallo studio dei pazienti che presentino:
- Sindromi mentali organiche;
- Incapacità a fornire il proprio consenso informato scritto a partecipare alla ricerca.

In questa fase preliminare viene chiesto ai medici psichiatri afferenti ai diversi servizi dell'U.O.P. di contribuire alla selezione del campione, indicando, tramite valutazione clinica psicopatologica, i soggetti affetti da schizofrenia rispondenti alle caratteristiche da noi individuate potenzialmente idonei alla partecipazione al progetto.

Le fasi successive dello studio sono invece condotte da un gruppo di ricerca, costituito da medici specialisti psichiatri e medici in formazione specialistica in Psichiatria del Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale dell'Ateneo, che svolgono la loro attività nell'ambito dei servizi dedicati al reclutamento dei soggetti e che hanno acquisito, mediante apposito training, l'esperienza adeguata ai fini dell'uso, della somministrazione e dello scoring degli strumenti di indagine.

A questo punto viene proposto agli individui così selezionati di partecipare al progetto di ricerca. Nel corso del colloquio di presentazione dello studio, i ricercatori sono tenuti a informare i pazienti circa gli obiettivi e le modalità dello studio. Viene inoltre specificato in tale sede come la partecipazione al progetto sia libera e su base volontaria, e come in qualsiasi momento sia possibile rifiutarsi di proseguire l'iter. Tale indicazione è riportata in maniera esplicita nel consenso informato, che viene raccolto in forma scritta nel momento dell'arruolamento. I moduli che i soggetti devono vidimare sono tre, riguardanti rispettivamente:

- Informativa sullo studio ed espressione di consenso informato alla partecipazione allo studio;
- Consenso informato rispetto alla raccolta, conservazione e utilizzo dei campioni biologici per scopo scientifico;
- Autorizzazione all'uso dei dati genetici.

Per la definizione del campione oggetto di indagine, ad ogni paziente ritenuto reclutabile che accetta di prender parte allo studio vengono somministrati, oltre alla Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID I) - per la conferma della diagnosi di Asse I secondo il DSM-IV-TR - le scale *Alcohol Use Scale* (AUS) (Drake et al., 1990) e *Drug Use Scale* (DUS) (Drake & Wallach, 1989) per la definizione e caratterizzazione del pattern di uso di alcol e altre sostanze

stupefacenti. Sulla base di tale valutazione, il campione totale verrà suddiviso in due principali gruppi di pazienti, più precisamente rappresentati dal gruppo dei soggetti *non abusatori*, che non utilizzano o presentano solo uso di una o più sostanze, e quello dei soggetti *abusatori*, di cui fanno parte i pazienti con storia di abuso e/o dipendenza per almeno una delle sostanze considerate.

Per ciascun partecipante, si procederà quindi alla raccolta di specifiche variabili socio-demografiche, cliniche e relative alle funzioni cognitive selezionate. Tale assessment comprende:

- La definizione delle principali caratteristiche socio-demografiche e cliniche così come specificato in un apposito modulo creato ad hoc;
- La misurazione della gravità della sintomatologia clinica mediante somministrazione della *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987);
- La valutazione delle Funzioni Esecutive mediante somministrazione del test *Intra-Extra Dimensional Set Shift* (IED) (Owen et al., 1991).

Il progetto di ricerca prevede inoltre lo studio di uno specifico marker genetico, il polimorfismo *Val¹⁵⁸Met* del gene COMT, riconosciuto come associato alla schizofrenia.

Le fasi che hanno permesso l'individuazione di questa mutazione genetica funzionale nel gene COMT sono le seguenti:

- Raccolta di materiale biologico tramite prelievo di sangue venoso periferico;
- Estrazione e quantizzazione DNA dal campione ematico;
- Genotipizzazione del DNA estratto per l'individuazione del polimorfismo *Val¹⁵⁸Met* del gene COMT.

Raccolta di materiale biologico:

I partecipanti allo studio vengono sottoposti a prelievo di sangue periferico. La manovra di estrazione del materiale biologico viene eseguita da Infermieri Professionali dell'A.O. presenti nella struttura ove si è svolto il reclutamento. I campioni biologici sono raccolti in provette contenenti EDTA per evitarne la coagulazione e poi conservati ad una temperatura di 4°C fino alla fase di estrazione e quantizzazione del DNA, che deve avvenire entro 24 ore dal momento del prelievo, per evitarne il deterioramento.

Estrazione del DNA:

Le fasi di estrazione e quantizzazione del materiale genetico sono condotte nei laboratori della sezione di *Experimental Neurology Unit*, del Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale dell'Ateneo.

I campioni così ottenuti vengono successivamente trasferiti presso la sezione di *Neuroscience and Brain Technologies* dell'Istituto Italiano di Tecnologia, ove si conclude la genotipizzazione.

L'operazione di estrazione del DNA prevede le seguenti fasi:

- Si prelevano 200 ml di sangue dal campione biologico, a cui si aggiungono 20 ml di proteasi e 200 ml di buffer AL (buffer di lisaggio): si avvia così il processo di lisi iniziale, caratterizzata dalla rottura delle membrane cellulari e dal rilascio degli acidi nucleici;
- Si aggiungono al campione 200 ml di etanolo 100% dopo una fase di incubazione di 10 minuti a 56°C;
- Il campione viene caricato in una QiAamp Mini spin column e centrifugato a 6000 g per 1 min;
- Eliminato l'eluato, viene aggiunto il Buffer AW1; si ripete l'operazione di eliminazione dell'eluato e di centrifugazione, per poi aggiungere il Buffer AW2 (Buffer AW1 e AW2 sono due differenti tamponi di lavaggio utilizzati per migliorare la purezza del DNA eluito, garantendo la completa rimozione di eventuali residui contaminanti senza compromettere il legame del DNA);
- Dopo un'ulteriore centrifuga da 20000 g per 1 min la colonna viene spostata in una provetta *ependorf* e vengono aggiunti 200 ml di Buffer AE (*elution buffer*, composto da 10 mM Tris·Cl; 0.5 mM EDTA; a pH 9.0).
- Il campione viene incubato per 5 minuti a temperatura ambiente, centrifugato a 6000 g per 1 minuto; l'eluato ottenuto viene conservato a -20°C fino al momento della quantizzazione del DNA.

Quantizzazione del DNA:

- La quantizzazione del DNA viene fatta usando il lettore di piastre Omega.
- Si posizionano sulla piastra 2 ml di Buffer AE (chiamato "*bianco*", si tratta della soluzione in cui sarà risospeso il nostro campione) e se ne effettua la lettura;
- Si aggiungono 2 ml del campione: il programma effettua la quantizzazione del DNA, sottraendo il valore del bianco analizzato in precedenza.

Genotipizzazione:

Una volta estratto il DNA dal campione di sangue periferico, si prosegue con la genotipizzazione del materiale ottenuto per l'individuazione del polimorfismo *Val¹⁵⁸Met* del gene COMT.

Il processo consta di tre fasi: l'amplificazione genica, la digestione enzimatica e l'elettroforesi.

1. Amplificazione genica

Si effettua tramite *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

I primer utilizzati per questa metodica sono 5'-TCGTGGACGCCGTGATTCAGG-3' e 5'-AGGTCTGACAACGGGTCAGGC-3'.

- Si inizia con un ciclo a 95°C della durata di 2 minuti,

- Seguono 30 cicli a 95°C della durata di 30 secondi, che permettono la denaturazione del DNA;
- Si procede a nuovo innalzamento della temperatura fino a 55°C per 30 secondi, con un successivo ulteriore rialzo a 72°C per 1 minuto;
- Fase conclusiva di 10 minuti a 72°C.

2. Digestione enzimatica

La digestione enzimatica è stata condotta aggiungendo al prodotto di amplificazione genica l'enzima di restrizione NlaIII (sito di taglio CATG) (Yim et al., 2001).

3. Elettroforesi

I prodotti di amplificazione, digeriti dagli enzimi, sono stati sottoposti a corsa elettroforetica in gel di agarosio ad alta risoluzione Metaphor al 3.0%.

I frammenti genici di 114bp, 83bp e di 20bp rilevano l'allele *Val*, mentre i frammenti di 96, 83, 20 e 18bp identificano l'allele *Met*.

Prima di passare all'analisi dettagliata degli strumenti utilizzati all'interno del nostro studio, è importante precisare che i dati elaborati e discussi in questa sede si collocano all'interno di un più ampio progetto di ricerca, che include anche la valutazione di un ulteriore dominio cognitivo, ossia la Social Cognition, con specifico focus sull'area della Facial Emotion Recognition, riconosciuta come specificamente disturbata nella schizofrenia e legata in misura rilevante agli outcome a lungo termine della patologia stessa, rivestendo pertanto un ruolo promettente in qualità di tratto neuropsicologico ed endofenotipico della malattia stessa.

3.2. STRUMENTI E MISURE DI OUTCOME

Gli strumenti utilizzati per la valutazione dei soggetti e la definizione degli outcome oggetto di indagine sono stati selezionati dai ricercatori principali del progetto di ricerca, in linea con la letteratura sul tema della Cognition e sulla scorta delle rispettive competenze e campi di specializzazione; nello specifico, il Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca – A.O San Gerardo di Monza si è occupato della scelta degli strumenti per l'assessment clinico-psicopatologico, avvalendosi peraltro di un'esperienza specifica nell'ambito dei disturbi da uso di sostanze; il Dipartimento di Psicologia della stessa università e il Dipartimento di Neuroscience and Brain Technologies dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova hanno provveduto e supervisionato la definizione delle misure e variabili neuropsicologiche.

Come descritto precedentemente, gli strumenti utilizzati sono:

- *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Axis I* (SCID I) (First et al., 1996; 2002);
- *Alcohol Use Scale* (AUS) (Drake et al., 1990) e *Drug Use Scale* (DUS) (Drake & Wallach, 1989);
- Modulo di raccolta di variabili socio-demografiche e cliniche;
- *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987);
- *Intra-Extra Dimensional Set Shift* (IED) (Owen et al., 1991);
- *Test di Ekman 60 Faces* (Young et al., 2002).

Di seguito verranno descritte le caratteristiche principali dei singoli strumenti e specificati i rispettivi outcome presi in esame.

3.2.1. STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR THE DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS AXIS I (SCID I)

L'*Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi sull'Asse I del DSM-IV* (SCID-I) è un'intervista semi-strutturata per la formulazione delle diagnosi più rilevanti sull'Asse I del DSM-IV (First et al., 2002). È stata ideata su proposta del National Institute of Mental Health (1983), come strumento di valutazione diagnostica clinica, in vista dell'adozione diffusa dei criteri e del linguaggio del DSM III (APA, 1980). La SCID fu sviluppata per la prima volta da Spitzer e collaboratori nel 1987; a partire dal 1990 fu sottoposta a svariati lavori di revisione, il più consistente dei quali è stato quello del febbraio 2001, quando è stata aggiornata al DSM-IV-TR (First et al., 2002; www.scid4.org).

Sin dall'inizio, con la SCID, gli autori si erano posti il “duplice” obiettivo di rispondere alle esigenze della ricerca così come a quelle della pratica clinica. Negli anni pertanto ne sono state messe a punto due versioni – una *Versione Clinica* (SCID-CV) e una *Versione Ricerca* (First et al., 2002): la prima pensata per confermare e documentare una diagnosi sospetta secondo i criteri del DSM-IV o consentire valutazioni standardizzate, mentre la seconda per selezionare una popolazione di ricerca, nonché per caratterizzare il campione studiato in termini di diagnosi psichiatriche in atto o pregresse. La Versione Ricerca è quindi più lunga della Versione Clinica in quanto contenente specificatori addizionali per la codificazione di un maggior numero di disturbi, sottotipi diagnostici, indici di gravità, decorso, etc.

La SCID I è composta da 9 o 10 moduli contenenti, ognuno, le domande necessarie ad indagare l'esistenza dei criteri per le diverse categorie diagnostiche. Ogni modulo è indipendente e può essere usato disgiuntamente dagli altri in funzione di specifiche ricerche (Conti et al., 1999).

Nello studio in oggetto è stata utilizzata la Versione Ricerca, che è costituita dai seguenti moduli:

- SCID-I/P Sommario Diagnostico (Pagine dei Punteggi Riassuntivi)
- SCID-I/P Rassegna Anamnestica
- A. Episodi dell'Umore
- B. Sintomi Psicotici e Associati
- C. Disturbi Psicotici
- D. Disturbi dell'Umore
- E. Disturbi da Uso di Sostanze
- F. Disturbi d'Ansia
- G. Disturbi Somatoformi
- H. Disturbi dell'Alimentazione
- I. Disturbi dell' Adattamento
- J. Modulo Opzionale

La SCID inizia con un'intervista libera che consente di avere un'idea generale sui disturbi attuali, il loro esordio e la loro evoluzione – la cosiddetta Rassegna Anamnestica. Questo consente di ipotizzare un inquadramento diagnostico, che sarà poi esplorato sistematicamente nella parte strutturata dell'intervista. Essendo stata ideata specificamente per scopi diagnostici, la SCID non fornisce una descrizione dettagliata e completa della psicopatologia ed è provvista, anzi, di domande di screening che consentono di evitare l'esplorazione di specifici disturbi, qualora non vengano soddisfatti i criteri di base per gli stessi. L'intervista è organizzata secondo le categorie diagnostiche del DSM, la sequenza delle domande ricalca la struttura del manuale e gli item ne esplorano, in pratica, i criteri diagnostici. È obbligatorio porre una serie di domande (con eventuali domande accessorie ed esempi a scopo di chiarimento) per stabilire la presenza dei criteri diagnostici fondamentali, ma qualora questi non risultino soddisfatti, i rimanenti item relativi a quell'area diagnostica non verranno indagati. L'intervista segue delle regole gerarchiche per cui, se la presenza di un disturbo ne esclude un altro, il secondo non verrà indagato - secondo un albero decisionale che in definitiva condurrà alla formulazione della diagnosi (Conti et al., 1999). La SCID può essere somministrata da un clinico o da un professionista della salute mentale che conosca la classificazione e i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994). Generalmente il tempo di somministrazione varia dai 60 ai 90 minuti, in rapporto a fattori quali la complessità della storia psichiatrica e la capacità del soggetto di rispondere alle domande in maniera chiara e succinta (www.scid4.org).

Per la conferma della diagnosi di Schizofrenia ci si avvale dell'impiego del Modulo C, utile per operare una valutazione diagnostica differenziale dei Disturbi Psicotici e per determinare a quale

disturbo psicotico sia attribuibile uno specifico quadro sintomatologico. Una volta confermata la diagnosi di Schizofrenia, risulta determinabile il sottotipo diagnostico specifico corrispondente alla situazione clinica attuale, secondo la seguente classificazione: Paranoide, Catatonico, Disorganizzato, Indifferenziato e Residuale (First et al., 2002). Nell'ambito della nostra ricerca, così come già anticipato, la SCID I è stata somministrata a tutti i soggetti potenzialmente reclutabili per confermare la diagnosi clinica di Schizofrenia, ed escludere quindi dalla popolazione quei pazienti affetti da disturbi psicotici diversi da quello schizofrenico. Si è proceduto quindi, per ciascun paziente definito schizofrenico, alla formulazione del sottotipo diagnostico.

Si è scelto di utilizzare questo strumento diagnostico prima di tutto perché la letteratura sulla Cognition fa fundamentalmente riferimento alla Schizofrenia così come definita secondo il sistema categoriale del DSM - e la SCID è stata ideata proprio in qualità di strumento agevole, efficiente ed affidabile per far diagnosi secondo il DSM (Williams et al., 1992). Si tratta inoltre di un'intervista ampiamente utilizzata nell'ambito di setting sperimentali: una ricerca in PubMed aggiornata al novembre 2011 ha messo in luce che in 11 delle 15 più recenti pubblicazioni sulla schizofrenia in cui era stata effettuata una valutazione diagnostica, gli autori si erano avvalsi della SCID (Nordgaard et al., 2012). Tale strumento è dotato di alta affidabilità nella formulazione di diagnosi per la maggior parte dei disturbi di Asse I (Kranzler et al., 1996; Lobbestael et al., 2010; Martin et al., 2000; Skre et al., 1991; Sanchez-Villegas et al., 2008; Ventura et al., 1998; Zanarini et al., 2000; Williams et al., 1992). Recentemente è stata calcolata una specificità del 100% della SCID I per la diagnosi di Schizofrenia (Nordgaard et al., 2012).

3.2.2. ALCOHOL USE SCALE (AUS) E DRUG USE SCALE (DUS)

La *Alcohol Use Scale* (AUS) (Drake et al., 1990; 1996) e la *Drug Use Scale* (DUS) (Drake & Wallach, 1989; Drake et al., 1996) sono state sviluppate per aiutare i clinici nell'assessment e nel monitoraggio dell'uso di sostanze stupefacenti in pazienti adulti con patologia mentale grave - in particolare in quelli affetti da schizofrenia o altri disturbi psicotici, nei gravi disturbi dell'umore uni/bipolari, e nei gravi disturbi di personalità. Fundamentalmente, la variabile misurabile ed indagabile mediante questi strumenti è la condizione di "doppia diagnosi" (Drake et al., 1996). Ogni scala è costruita sulla base dei criteri diagnostici propri del DSM-III-R (APA, 1987): secondo un sistema di rating clinico è possibile classificare l'uso di sostanze in categorie diagnostiche corrispondenti alla nosografia del DSM-III-R e distinguere specifiche condizioni cliniche ritenute significative in fatto di popolazione psichiatrica. Più precisamente, è richiesto al clinico di valutare l'uso di sostanze del soggetto sia *current* (durante gli ultimi 6 mesi) che *lifetime* mediante un rating

che, in accordo con la definizione formulata dagli autori, permette la distinzione di 5 diverse condizioni, ordinate secondo un gradiente di severità progressivamente crescente:

1. *Astinenza*: il soggetto non ha fatto uso di alcol e/o altre sostanze;
2. *Uso senza compromissione*: il soggetto ha usato alcol e/o altre sostanze ma non c'è evidenza di problemi persistenti o ricorrenti di tipo sociale, lavorativo, psicologico o fisico né di uso pericoloso ricorrente;
3. *Abuso*: il soggetto ha usato alcol e/o altre sostanze e c'è evidenza di problemi persistenti o ricorrenti di tipo sociale, lavorativo, psicologico o fisico nonché di uso pericoloso ricorrente;
4. *Dipendenza*: il soggetto soddisfa i criteri per una compromissione di grado moderato, con almeno 3 tra i seguenti:

- Molto tempo impiegato per procurarsi o usare alcol o altre sostanze;
- Frequenti intossicazioni o astinenze che interferiscono con le altre attività;
- Attività importanti sono interrotte a causa dell'uso di alcol o sostanze;
- Uso continuativo nonostante si conoscano i problemi correlati all'uso di alcol o sostanze;
- Tolleranza marcata;
- Sintomi caratteristici di astinenza;
- L'alcol o le altre sostanze sono utilizzate per alleviare o evitare i problemi di astinenza.

5. *Grave Dipendenza o Dipendenza con istituzionalizzazione*: il soggetto soddisfa i criteri per una compromissione di grado severo, con problematiche associate tanto gravi da rendere difficile vivere in setting non istituzionalizzati (es. comportamento distruttivo, ricorrenti accessi ai servizi delle forze dell'ordine o frequenti ospedalizzazioni).

Nel complesso le condotte di uso/abuso/dipendenza sono descrivibili per un ampio spettro di sostanze, così raggruppate:

- Alcol;
- Oppioidi (alcaloidi dell'oppio e loro derivati, eroina, meperidina, metadone, morfina, oppio, sostanze di sintesi con effetto simile alla morfina);
- Cannabinoidi (hashish, marijuana, etc);
- Cocaina, anfetamine prescritte o da strada, altri psicostimolanti;
- Allucinogeni (ad es. ecstasy, LSD, ketamina, PCP);
- Barbiturici e sedativi o ipnotici con effetto similare (es. diazepam, flunitrazepam...);
- Altro.

Al clinico spetta la valutazione complessiva sulla scorta di informazioni self-report e dati emergenti da interviste, dalla diretta osservazione del quadro clinico-comportamentale del paziente, nonché da fonti collaterali (es. familiari, operatori dei servizi assistenziali, etc.). Si tratta di due strumenti di agevole impiego, che richiedono tempi di somministrazione generalmente brevi e che godono di format semplici e di facile comprensione per il paziente.

Il rating deve essere considerato come variabile ordinale (Drake et al., 1990). La validità delle due scale dipende dal tempo e dall'energia richiesta al clinico per acquisire dati multimodali. Per quanto riguarda l'affidabilità, si può contare su un'affidabilità test-retest (1-2 settimane, piccoli campioni) vicino al 100% (AUS); in termini di inter-rater affidabilità, i coefficienti k per entrambe le scale risultano compresi tra 0.80-0.95. Si tratta inoltre di strumenti dotati di alta sensibilità (94.7%) e specificità (100%) per la diagnosi di disturbi da uso di sostanze in comorbilità nella popolazione con several mental illness.

All'interno del presente progetto di ricerca, per ogni soggetto è stata indagata la presenza o meno di esposizione a ciascuna delle categorie di sostanze stupefacenti; nel caso di riferita assunzione di una data sostanza questa è stata classificata in termini di (1) *Uso*, (2) *Abuso* o (3) *Dipendenza*, sia *Current* che *Lifetime*. Sulla scorta dei dati ottenuti da tale scoring, per gli scopi dello studio qui presentato si è quindi deciso di distinguere:

- Il gruppo dei soggetti “abusatori”/“con abuso lifetime” di sostanze: per i quali si riporta una condizione di *abuso o dipendenza lifetime in corrispondenza di almeno una delle categorie di sostanze*;
- Il gruppo dei soggetti “non abusatori”/“senza abuso lifetime” di sostanze: che non hanno *mai assunto o presentano solo uso lifetime di una o più categorie di sostanze*.

3.2.3. VARIABILI SOCIO-DEMOGRAFICHE E CLINICHE

Per tutti i pazienti appartenenti al campione sono state raccolte informazioni inerenti alle principali variabili socio-demografiche e di ordine clinico:

- Variabili socio-demografiche:
 - Sesso (*M/F*);
 - Età (*continua in anni*);
 - Etnia (*caucasica, asiatica, africana, americana*);
 - Luogo di nascita (*comune di nascita*);
 - Luogo di residenza (*comune di residenza*);
 - Stato civile (*celibe/nubile, coniugato, separato/divorziato, vedovo*);
 - Figli (*sì/no*);

- Istruzione (*licenza elementare, media inferiore, media superiore, laurea*);
 - Occupazione (*disoccupato, studente, occupato, pensionato*);
 - Condizione abitativa (*da solo, in famiglia, presso struttura*);
 - Pendenze legali (*sì/no*).
- Variabili cliniche:
 - Comorbilità mediche (*sì/no*);
 - Diagnosi (*Sottotipo Paranoide, Catatonico, Disorganizzato, Indifferenziato, Residuale*);
 - Duration of Untreated Psychosis (DUP) (*continua in anni*);
 - Familiarità per patologie psichiatriche (*sì/no*);
 - Età d'esordio (*continua in anni*);
 - Terapia farmacologica (*principio attivo e relativo dosaggio assunto*);
 - Compliance alla terapia psichiatrica (*sì/no*);
 - Resistenza al trattamento antipsicotico (*sì/no*);
 - Invalidità (*sì/no, se sì: continua in %*);
 - Amministrazione di sostegno (*sì/no*);
 - Interdizione (*sì/no*);
 - Numero di ricoveri pregressi;
 - Numero di eventuali Trattamenti Sanitari Obbligatorii (TSO);
 - Numero di eventuali Tentati Suicidi (TS) pregressi.

Si tratta di variabili ritenute descrittive dello status bio-sociale e del funzionamento globale del paziente, della sua storia di malattia psichiatrica, e del grado di impairment ad essa associato. Per tutti i partecipanti alla ricerca è stato inoltre specificato il servizio psichiatrico (SPDC, DH, CPS, CRA/CPA) presso cui è avvenuto il reclutamento, come dato suggestivo delle condizioni psicopatologiche del paziente al momento dell'assessment – sebbene l'effettiva valutazione della gravità della sintomatologia del paziente sia stata condotta mediante la somministrazione della PANSS. Nel complesso i dati socio-demografici e clinici qui selezionati corrispondono a quelle variabili più ampiamente studiate nell'ambito della ricerca sulla Cognition nella Schizofrenia, e che si sono dimostrate essere fra i fattori più significativamente associati al funzionamento esecutivo della popolazione schizofrenica.

Le informazioni sono state raccolte grazie alla consultazione della cartella clinica dei partecipanti, da dati self-report forniti dal soggetto o da ulteriori fonti, come gli operatori di riferimento o i

familiari, qualora il paziente stesso sia risultato non sufficientemente informativo. La raccolta di tali variabili è stata agevolata impiegando uno specifico modulo creato ad hoc.

3.2.4. POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

La *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) rappresenta uno degli strumenti più ampiamente diffusi di valutazione della sintomatologia e della psicopatologia dei soggetti schizofrenici. Si tratta di una scala composta da 30 item, creata da Kay e collaboratori (Kay et al., 1987) combinando i 18 item della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall & Gorham, 1962) con i 12 item della *Psychopathology Rating Scale* (PRS) (Singh & Kay, 1975). Questa scala indaga la presenza e la severità dei sintomi positivi, negativi e della psicopatologia generale propri della schizofrenia; gli item sono infatti raggruppati in 3 distinti cluster, ciascuno corrispondente ad una specifica sottoscala sintomatologica, e più precisamente:

- Scala “*Positiva*” (*Positive Scale*), costituita da 7 item, indaga la presenza e la gravità dei sintomi psicotici produttivi quali: deliri, disorganizzazione concettuale, comportamento allucinatorio, eccitamento, grandiosità, sospettosità/persecuzione, ostilità;
- Scala “*Negativa*” (*Negative Scale*), anch’essa comprensiva di 7 item, relativi ai sintomi di appiattimento affettivo, ritiro emozionale, rapporto insufficiente, ritiro sociale passivo/apatico, difficoltà nel pensiero astratto, mancanza di spontaneità e fluidità nel colloquio, pensiero stereotipato;
- Scala di “*Psicopatologia Generale*” (*General Psychopathology Scale*), include 16 item (preoccupazione somatica, ansia, sentimenti di colpa, tensione, manierismi posturali, depressione, rallentamento motorio, non cooperatività, contenuti del pensiero insoliti, disorientamento, povertà attentiva, perdita di giudizio e di insight, disturbi della volontà, scarso controllo degli impulsi, preoccupazione, ritiro sociale attivo), riassuntivi di aspetti psicopatologici tipici della malattia, che, pur potendo influenzare sia i sintomi positivi che quelli negativi, non ne fanno parte in senso stretto.

Ogni item è descritto da una spiegazione completa e dettagliata, accompagnata da precisi criteri di riferimento utili per il rating: il sintomo viene quantificato con attribuzione di un punteggio su una scala a 7 punti, che va da “assente” (1) ad “estremamente grave” (7). La PANSS indaga la sintomatologia attuale, con riferimento al periodo rappresentato dalla settimana precedente la somministrazione della scala stessa; i dati sono derivabili sia da quanto emerge clinicamente nel corso dell’intervista, sia da informazioni fornite dai familiari o dal personale sanitario.

La somministrazione dell'intervista generalmente richiede dai 30 ai 40 minuti e si articola in 4 fasi: una prima fase (10-15 min) che comprende un colloquio libero, non strutturato, tramite il quale si cerca di stabilire una relazione con il paziente, incoraggiandolo a parlare della propria storia e della propria attuale condizione, e si inizia a valutarne gli aspetti comportamentali ed interpersonali; una seconda fase (10-15 min), più strutturata, in cui, attraverso domande progressivamente più specifiche e mirate, viene esplorata la sfera psicotica produttiva; segue quindi una terza fase, più breve (5-10 min), dedicata all'indagine puntuale degli altri ambiti psicopatologici, dall'umore alla cognitività, dall'ansia alle capacità di ragionamento astratto; in ultima battuta, è prevista un'intervista più direttiva (5-10 min), utile ad approfondire quelle aree in cui il paziente è apparso difeso, ambivalente o poco collaborativo. La procedura dell'intervista di per se stessa si presta all'osservazione ed alla raccolta di informazioni riguardanti aspetti comportamentali, interpersonali, abilità cognitivo-verbali, etc.

Lo scoring si ottiene dalla somma dei punteggi ottenuti ai singoli item in un range compreso fra 7 e 49 per le scale positiva e negativa, e fra 16-112 per la scala della psicopatologia generale. È possibile calcolare il punteggio relativo alla cosiddetta *Composite Scale* sottraendo lo score della scala negativa da quello della scala positiva: si ottiene così un indice che varia da -42 a +42 e che è ritenuto suggestivo del grado di predominanza di un profilo sindromico rispetto all'atro, contribuendo così a tipizzare meglio il quadro psicopatologico.

Nel contesto delle analisi condotte ai fini del presente studio sono stati presi in considerazione gli outcome relativi al punteggio complessivo ottenuto alla scala e a quelli totalizzati alle tre distinte sottoscale.

La PANSS costituisce lo strumento più diffusamente impiegato per misurare la gravità della sintomatologia schizofrenica (Kay et al., 1987; Lader, 2000; Van den Oord et al., 2006). La scala ha dimostrato infatti alta affidabilità/coerenza interna (Bell et al., 1992; Kay et al., 1988; Opler et al., 1994; Peralta & Cuesta, 1994), adeguata validità di costrutto (Kay et al., 1988), un'eccellente sensibilità alle variazioni sintomatologiche sia nel breve (Lindenmayer et al., 1986) che nel lungo termine (Kay et al., 1986). La maggior parte degli item che la compongono – in particolare quelli delle sottoscale per i sintomi positivi e negativi - si sono rivelati indicatori molto buoni nell'assessment della severità clinico-psicopatologica complessiva nella schizofrenia (Santor et al., 2007). Studi di analisi fattoriale della PANSS hanno fornito risultati che sostengono fortemente le proprietà di alcuni item della scala di mappare e contrassegnare un cluster di sintomi correlati con gli aspetti di impairment cognitivo tipico della malattia (Bryson et al., 1999): sebbene i punteggi PANSS non possano sostituire una valutazione testale neuropsicologica specialistica nell'esplorazione e definizione del quadro di disfunzionamento cognitivo nella schizofrenia, alcuni

di questi modelli di item sintomatologici sono risultati utili nell'orientare verso una sottotipizzazione psicopatologica in funzione degli elementi dominanti la dimensione cognitiva – es. potendo differenziare forme con disturbi cognitivi da prevalente disorganizzazione idetica (Kay & Sevy, 1990) da forme con manifestazioni di disfunzione cognitiva più generalizzata comprendente anche deficit attentivi, difficoltà di astrazione, etc. (Bell et al., 1994).

3.2.4. INTRA-EXTRA DIMENSIONAL SET SHIFT (IED)

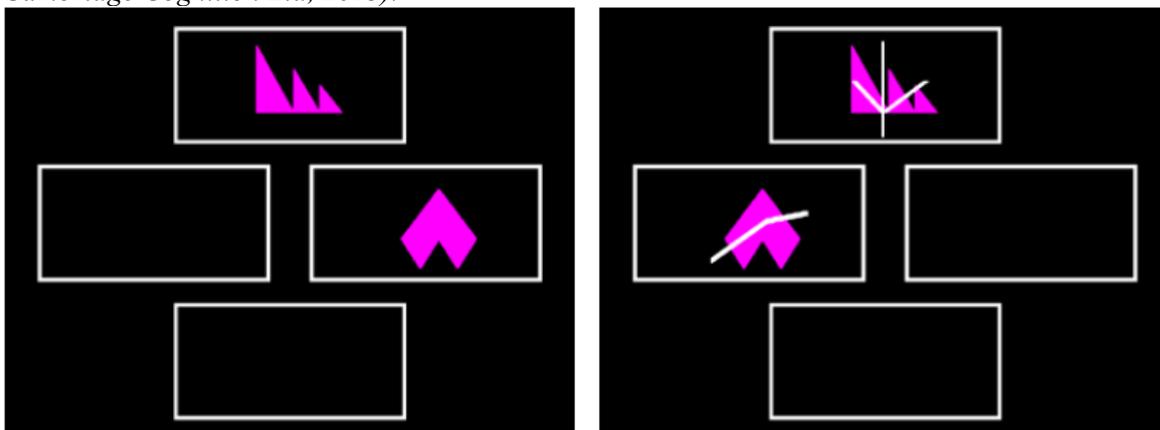
L'*Intra-Extra Dimensional Set Shift* (IED) (Owen et al., 1991; Roberts et al., 1988) è un test di acquisizione e di inversione di regole, che valuta la discriminazione visiva, nonché il mantenimento, lo spostamento e la flessibilità dell'attenzione (ved. Cambridge Cognition, 2013; www.cambridgecognition.com). Lo strumento fa parte della *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), un sistema di task computerizzati sviluppato intorno alla fine degli anni Ottanta a partire da paradigmi impiegati in esperimenti animali sui correlati neurali dei sistemi cognitivi e comportamentali e in studi neuropsicologici condotti nell'uomo. In particolare, lo IED rappresenta uno degli otto test della cosiddetta *CANTAB schizophrenia battery* (Barnett et al., 2010): messa a punto sulla base della specificità di ogni test incluso nel mappare precise funzioni neurali, e della loro rispettiva sensibilità nei confronti di manipolazioni farmacologiche, la batteria comprende strumenti in grado di valutare in maniera accurata e rapida ciascuno degli otto domini cognitivi selezionati e raccomandati dagli esperti MATRICS (Green et al., 2004) - tanto da aver costituito la base per oltre 60 pubblicazioni sulla schizofrenia e altri disturbi psicotici (Barnett et al., 2010).

Equivalente computerizzato del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, 1981), lo IED permette di testare la flessibilità cognitiva ed è generalmente impiegato nell'assessment delle funzioni esecutive (*Reasoning and Problem Solving*), essendo particolarmente sensibile nel rilevare alterazioni a carico dei sistemi fondamentalmente facenti capo alle aree cerebrali fronto-striatali (Hampshire & Owen, 2006; Owen et al., 1991; Rahman et al., 1999). L'utilità dello IED nella ricerca sulla schizofrenia deriva infatti dall'iniziale scoperta circa l'estrema efficacia del WCST nell'esplorare condizioni di "ipofrontalità" associate alla malattia (Weinberger et al., 1986). Nello specifico, sono due le principali forme di flessibilità cognitiva implicate nel test IED, distinte nella capacità di spostare l'attenzione a livello extra-dimensionale (*extra-dimensional shift*) e nella capacità di *reversal learning*, ossia di invertire la scelta di un oggetto prima risultato rilevante in favore di un altro precedentemente non rinforzato (Barnett et al., 2010).

Il test comprende due dimensioni-stimolo, rappresentate da "forme colorate" e "linee bianche". In particolare, gli stimoli semplici sono costituiti solo da una di queste dimensioni, mentre gli stimoli

composti le comprendono entrambe. Tali immagini vengono presentate sul desktop di un pc dotato di dispositivo touch-screen, richiedendo contestualmente al soggetto di selezionare quale stimolo ritenga corretto, “toccando” l’immagine direttamente sullo schermo; dei feedback in risposta ad ogni scelta informano il soggetto rispetto a quale stimolo sia corretto, orientandolo nell’apprendimento del criterio sottostante la risoluzione del singolo stage; dopo sei risposte corrette consecutive, gli stimoli e/o le regole cambiano. Questi shift, che sono inizialmente intra-dimensionali (es. le figure colorate rimangono l’unica dimensione rilevante), diventano poi extra-dimensionali (es. le linee bianche diventano l’unica dimensione rilevante). Il soggetto progredisce nella prova soddisfacendo un set di apprendimento del criterio, rappresentato da 6 risposte corrette consecutive ad ogni stage; qualora, al contrario, il soggetto fallisca nel raggiungere tale criterio, dopo 50 tentativi il test termina automaticamente (ved. Cambridge Cognition, 2013; www.cambridgecognition.com). Il compito richiede in genere 7-10 minuti per essere completato. Il test è formato da 9 Stage o Blocchi, ed inizia con la presentazione di due semplici figure colorate (*Blocco 1, Simple Discrimination*; ved. Figura 2), di cui solo una è corretta e che il soggetto dovrà continuare a selezionare fino al raggiungimento del criterio, per poi progredire al *Blocco 2 (Simple Reversal)*: qui è prevista un’inversione della regola all’interno della stessa dimensione, per cui la figura prima sbagliata diviene ora corretta. Nel *Blocco 3 (Compound Discrimination 1)* viene introdotta la seconda dimensione, rappresentata dalle linee bianche – poste inizialmente in posizione adiacente, quindi, nel *Blocco 4 (Compound Discrimination 2*, ved. Figura 2), in sovrapposizione alla prima dimensione, sempre costituita dalle stesse forme colorate. In corrispondenza di questi due stage la regola non cambia, rimanendo invariata come in una discriminazione semplice. Raggiunto il *Blocco 5 (Compound Reversal)* è prevista ancora un’inversione sempre entro la dimensione originaria, tant’è che la seconda dimensione – nella fattispecie linee bianche sovrapposte alle forme colorate - rappresenta uno stimolo ridondante rispetto alla risoluzione della prova (ved. Cambridge Cognition, 2013).

Figura 2. Esempi degli stimoli mostrati sullo schermo nel Blocco 1 (a sinistra) e nel Blocco 4 (a destra) (tratto da: CANTABeclipse™ Manual version 6.0.0 – Test Administration Guide, Cambridge Cognition Ltd, 2013).



A questo punto, nel *Blocco 6 (Intra-Dimensional Shift)*, vengono presentati nuovi stimoli composti, che rappresentano varianti delle stesse due dimensioni, di forma e di linea, dove la dimensione rilevante è sempre costituita dalla figura colorata, per cui al soggetto è richiesto di imparare quale dei due nuovi esempi di forme sia corretto. Una volta che sia stato completato con successo lo shift intra-dimensionale della regola, segue un'altra inversione degli stimoli rilevanti (*Blocco 7, Intra-Dimensional Reversal*). Nel *Blocco 8 (Extra-Dimensional Shift)* è invece richiesto al soggetto di spostare l'attenzione sulla dimensione che aveva precedentemente imparato a considerare come irrilevante: pertanto, per superare lo stage stesso, il partecipante dovrà imparare che lo stimolo rilevante non è più la forma colorata ma la linea bianca - e quindi essere in grado di inibire la risposta prima rinforzata. Da ultimo, nel *Blocco 9 (Extra-Dimensional Reversal)*, è previsto un nuovo reversal di tipo extra-dimensionale.

Dallo scoring dello IED è possibile formulare 18 diverse misure di outcome (ved. per completezza il manuale CANTAB, Cambridge Cognition, 2013) principalmente distinguibili in tre categorie:

- Numero di errori compiuti;
- Numero di tentativi compiuti;
- Numero di stage (o blocchi) completati.

Sulla scorta di quanto propone la letteratura al riguardo dello studio delle capacità di attentional set-shifting mediante IED nella schizofrenia (Barnett et al., 2010; Levaux et al., 2007), sono stati selezionati alcuni outcome fra i più significativi e più frequentemente presi a riferimento, in quanto ritenuti maggiormente descrittivi delle abilità neurocognitive oggetto di indagine. In particolare sono stati calcolati i seguenti parametri:

- *IED Total Errors (adjusted)*: misura dell'efficienza del paziente nello svolgimento del compito complessivo. A questo proposito, tenuto presente che coloro che non completano con successo uno qualsiasi degli stage hanno meno opportunità di compiere errori, è prevista una correzione del punteggio totale mediante aggiunta di n. 25 errori per ogni blocco non tentato a causa del fallimento agli step precedenti (è stato scelto il valore di 25 laddove i soggetti devono totalizzare 50 prove in corrispondenza del singolo stage prima che il test si concluda automaticamente, e la metà di questi tentativi potrebbe risultare corretta semplicemente per caso);
- *IED Stages completed*: numero totale dei blocchi che il soggetto ha raggiunto e completato con successo, il cui valore è pertanto compreso fra un minimo di 0 ed massimo di 9 stage superati;
- *IED Total trials (adjusted)*: numero totale delle prove compiute nell'ambito di tutti gli stage tentati, corretto per ogni blocco non raggiunto aggiungendo n. 50 prove per ogni stage non tentato per incapacità a progredire nel compito.

I motivi che giustificano la scelta di questo strumento di valutazione all'interno del presente progetto muovono innanzitutto dalla dimostrazione dell'alta tollerabilità e praticità dei test CANTAB nell'ambito della ricerca sulla schizofrenia – proprietà che ben risaltano alla luce dell'ampio impiego fatto dei test stessi in numerosi studi sperimentali e clinici su pazienti schizofrenici, anche in diverse fasi di malattia (Barnett et al., 2010). Dalla prospettiva del paziente, infatti, i test CANTAB possiedono le caratteristiche di una sorta di “gioco”, potendo più facilmente risultare avvincenti ed attrattivi (Levaux et al., 2007) e quindi offrire un vantaggio rispetto all'uso dei classici, più lunghi e stressanti compiti “carta e penna”, soprattutto nella valutazione dei pazienti schizofrenici con storia di abuso di sostanze, notoriamente meno tolleranti nei confronti delle frustrazioni e caratterizzati da condotte di novelty-seeking (Dervaux et al., 2001). Nello specifico lo IED, che è stato recentemente raccomandato dal gruppo CNTRICS per lo studio delle funzioni di controllo esecutivo (Barch et al., 2009), si conferma utile nella ricerca sulla schizofrenia non solo per i comuni deficit documentati in corrispondenza delle abilità di extra-dimensional shift ma anche per l'impairment, riscontrato in questi pazienti, di funzioni più elementari come quelle di generazione della regola, semplice discriminazione e reversal learning (Leeson et al., 2009; Murray et al., 2008), analizzabili già nei primi stage del test.

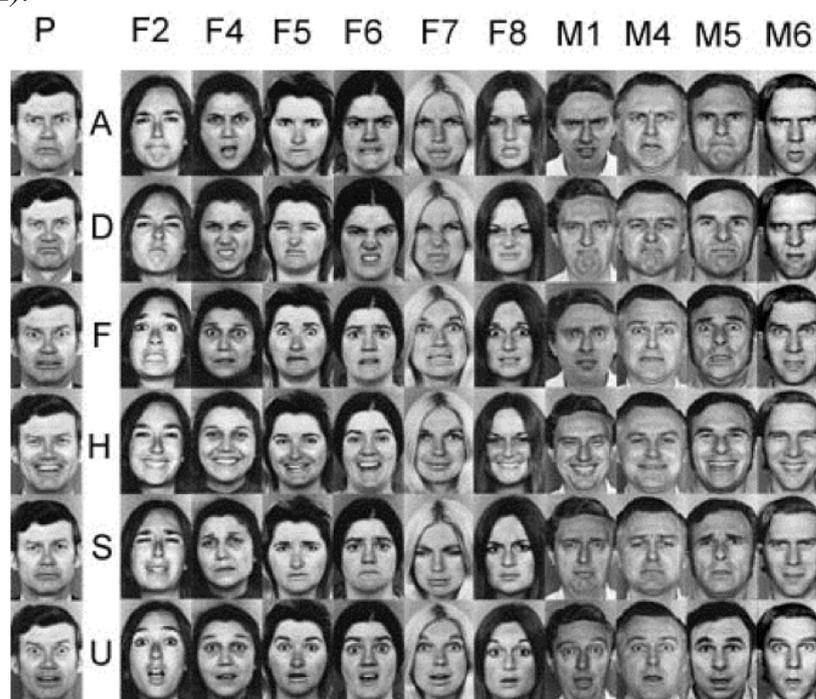
Si è scelto di utilizzare questo strumento anche in considerazione del fatto che il presente progetto di ricerca si occupa dei correlati genetici nel disturbo schizofrenico, attraverso l'esplorazione della relazione fra cognition, marker genetici, abuso di sostanze e la schizofrenia stessa. Lo strumento, infatti, rappresenta uno degli esempi meglio validati di ciò che può essere raggiunto

nell'applicazione e nel trasferimento di conoscenze sulla schizofrenia a partire da modelli animali, risultando utile anche nel contesto di studi genetici (Papaleo et al., 2008).

3.2.5. TEST DI EKMAN 60 FACES

L'*Ekman 60 Faces Test* (Young et al., 2002) costituisce uno strumento di valutazione delle capacità di riconoscimento delle emozioni espresse a livello facciale, e più precisamente delle sei emozioni di base o emozioni *primarie* quali rabbia, disgusto, paura, felicità, tristezza, e sorpresa (Ekman et al., 1972; Ekman & Oster, 1979) - ritenute universalmente condivise indipendentemente dall'etnia e dal background socio-culturale di appartenenza (es. Ekman et al., 1982a; 1982b; Ekman, 1994; Izard, 1994). Nell'ambito di tale test gli stimoli sono rappresentati da un set di espressioni facciali selezionate dalla serie di fotografie di Ekman e Friesen (*Pictures of Facial Affect*, Ekman & Friesen, 1976): si tratta più precisamente di uno strumento composto da 60 fotografie in bianco e nero di volti di 10 attori adulti (4 uomini, 6 donne), ognuno dei quali esprime ciascuna delle sei emozioni primarie; un set aggiuntivo delle stesse 6 emozioni, espresse da un singolo attore, fungono da esercizio di prova, precedendo il test vero e proprio (ved. Figura 3).

Figura 3. Fotografie delle espressioni facciali utilizzate nel Test di Ekman 60 Faces. La colonna a sinistra mostra gli stimoli mostrati nell'esercizio di prova (P). Le colonne centrali mostrano gli attori, 6 di genere femminile (F) e 4 maschile (M), numerati come da posizione nella serie Pictures of Facial Affect di Ekman e Friesen (Ekman & Friesen, 1976). Le righe mostrano le espressioni facciali di rabbia (A), disgusto (D), paura (F), felicità (H), tristezza (S), e sorpresa (U) (tratto da: Young et al., 2002).



Da un punto di vista tecnico lo strumento consiste in un test computerizzato, per cui, mostrate sullo schermo di un pc le fotografie una dopo l'altra, è richiesto al soggetto di scegliere quale fra le 6 emozioni di base descriva al meglio l'espressione facciale di volta in volta presentata. Ogni immagine viene mostrata per 5 secondi, unitamente all'elenco dei nomi delle emozioni stesse (Young et al., 2002). Prima di incominciare il test, occorre accertarsi che non vi siano difficoltà nella comprensione del significato di ciascuna delle emozioni, per cui si procederà domandando al soggetto di fornire l'esempio di una situazione in cui ritenga si debba provare rabbia, disgusto, paura, etc. Nel caso il paziente risponda correttamente a tutte e sei le domande, allora sarà possibile iniziare il test. Non è previsto un tempo per l'esecuzione del compito, per cui è lasciato al soggetto tutto il tempo necessario per fornire le proprie risposte (Young et al., 2002).

Lo scoring prevede il calcolo di un punteggio totale complessivo, compreso in un range che va da un minimo di 0 ad un massimo di 60 emozioni correttamente riconosciute (0-60); è inoltre possibile ottenere punteggi relativi al grado di accuratezza nel riconoscimento delle singole emozioni, dati dalla somma di risposte corrette per ciascuna delle sei emozioni e pertanto compresi nel range 0-10 (Young et al., 2002).

All'interno della presente ricerca l'outcome neuropsicologico della Facial Emotion Recognition è stato esplorato prendendo in considerazione entrambe le misure di scoring - punteggio totale complessivo e punteggi totali di risposte corrette per ognuna delle sei emozioni - al fine di valutare in termini generali e puntuali le capacità di Affect Recognition di tutti i pazienti inclusi nello studio. In questo senso, pur non prevedendo il nostro progetto la comparazione con un gruppo di controllo di soggetti sani, si è ritenuto opportuno procedere con un'indagine aggiuntiva confrontando le performance raggiunte al test da parte del campione totale con quelle fornite dalla popolazione generale ("*performance norms*" disponibili per un campione non clinico di 227 individui, ved. Young et al., 2002).

La scelta di indagare il parametro dell'Emotion Recognition mediante questo strumento è stata motivata dal fatto che esso costituisce una procedura affidabile, valida e standardizzata per l'assessment delle capacità di riconoscimento delle emozioni facciali. Le fotografie della serie di Ekman e Friesen (1976), infatti, rappresentano il set di espressioni facciali più largamente impiegato ed ampiamente validato nell'ambito della ricerca sulla Facial Emotion Recognition (Young et al., 2002). Se si considera nello specifico la letteratura prodotta sulla schizofrenia, escluse le primi indagini che hanno utilizzato materiale non standardizzato, si può dire che gli stimoli facciali sviluppati da Ekman e Friesen abbiano costituito – insieme a quelli messi a punto dal gruppo di ricerca facente capo a Gur (Gur et al., 2002) – i task utilizzati nella maggior parte degli studi pubblicati sul tema (Edwards et al., 2002; Kohler et al., 2010). Evidenze della validità

del Test di Ekman 60 Faces in qualità di strumento per l'assessment delle abilità di riconoscimento delle emozioni facciali provengono inoltre dalla sua comprovata utilità in numerose indagini condotte su pazienti affetti da diversi disordini di carattere neurologico/psichiatrico (es. Calder et al., 1996; 2000; Diehl-Schmid et al., 2007; Evangeli & Broks, 2000; Keane et al., 2002; Sprengelmeyer et al., 1996; 1997).

3.3. ANALISI STATISTICA

Una prima analisi di tipo esplorativo ha riguardato la descrizione del campione dal punto di vista delle caratteristiche generali dei soggetti schizofrenici inclusi nello studio.

Sono state poi condotte delle analisi per gruppo di abuso, per individuare tutte quelle caratteristiche rispetto alle quali emergessero delle differenze nei due gruppi in studio - nella fattispecie nel gruppo senza storia di abuso di sostanze e in quello degli abusatori di sostanze lifetime. Per le analisi univariate, è stato utilizzato il *test esatto di Fisher* per le variabili categoriche, il *test t di Student* (al quale è stata opportunamente applicata la *correzione di Welch* per varianze non omogenee tra i gruppi di interesse) oppure il *test non parametrico di Wilcoxon-Mann-Whitney* per le variabili continue.

È stata condotta inoltre un'analisi della varianza tramite *ANOVA* per rilevare eventuali differenze in base al tipo di abuso del soggetto, inteso in forma di non abuso, abuso, e poliabuso (abuso e/o dipendenza da almeno due sostanze diverse). Per le analisi di varianza in presenza di variabili con distribuzione non omogenea viene utilizzato invece il *test non parametrico di Kruskal-Wallis*.

La relazione tra gli outcome neuropsicologici - ottenuti al test IED - e le variabili abuso e marker genetici, è stata successivamente studiata attraverso la costruzione di modelli univariati e multivariati di regressione lineare per ogni outcome separatamente.

Sono stati considerati statisticamente significativi risultati caratterizzati da *p-value* inferiore a 0,05.

Per le analisi è stato utilizzato il pacchetto statistico *Stata 13 SE*.

4. RISULTATI

4.1. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE E ANALISI DELLE ASSOCIAZIONI CON GLI OUTCOME NEUROPSICOLOGICI E LE CARATTERISTICHE GENETICHE

4.1.1. CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

Il campione totale dello studio in oggetto è costituito da 62 soggetti con diagnosi di schizofrenia secondo il DSM-IV, reclutata per il 59% nell'ambito dei servizi ambulatoriali psichiatrici territoriali (CPS), per il 22% nel SPDC, e in misura minore presso il CRA (12%) e il Day Hospital (7%) del Dipartimento di Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza.

Dal punto di vista socio-demografico, emerge la netta prevalenza dei soggetti di sesso maschile (n=50; 81%) rispetto a quelli di sesso femminile (n=12; 19%) e dell'etnia caucasica (n=59; 95%) nel campione totale. L'età media è pari a 42.12 (\pm 10.25) anni.

In relazione alla storia di abuso di sostanze *lifetime* il campione totale è suddivisibile in due gruppi: quello dei "non abusatori", costituito da 34 soggetti (55%), e quello degli "abusatori", che comprende 28 soggetti (45%).

Di seguito si riportano le principali caratteristiche socio-demografiche dei due gruppi (*Tabella 1*).

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche dei due gruppi

	TOTALE N = 62 N (%) o media (ds)	NON ABUSATORI N = 34 N (%) o media (ds)	ABUSATORI N = 28 N (%) o media (ds)	P*
GENERE				
Maschi	50 (80.65)	25 (73.53)	25 (89.29)	Ns
Femmine	12 (19.35)	9 (26.47)	3 (10.71)	
ETA', media (sd)	42.16 (11.15)	47.21 (9.41)	36.04 (10.10)	<0.001*
STATO CIVILE				ns
Celibe/nubile	53 (85.48)	26 (76.47)	27 (96.43)	
Coniugato	4 (6.45)	4 (11.76)	0 (0.00)	
Divorziato/separato	3 (4.84)	2 (5.88)	1 (3.57)	
Vedovo	2 (3.23)	2 (5.88)	0 (0.00)	
ISTRUZIONE				
Elementari	5 (8.06)	3 (8.82)	2 (7.14)	ns
Medie	39 (62.90)	19 (55.88)	20 (71.43)	
Superiori	18 (29.03)	12 (35.29)	6 (21.43)	
OCCUPAZIONE				

Disoccupato	35 (56.45)	18 (52.94)	17 (60.71)	ns
Studente	3 (4.84)	1 (2.94)	2 (7.14)	
Occupato	16 (25.81)	10 (29.41)	6 (21.43)	
Pensionato	8 (12.90)	5 (14.71)	3 (10.71)	
CONDIZIONE				
ABITATIVA	8 (12.90)	5 (14.71)	3 (10.71)	ns
Da solo	48 (77.42)	25 (73.53)	23 (82.14)	
In famiglia	6 (9.68)	4 (11.76)	2 (7.14)	
In una struttura				
PENDENZE LEGALI				
No	58 (95.08)	34 (100.00)	25 (89.29)	ns
Sì	3 (4.92)	0 (0.00)	3 (10.71)	

*Chi2 square test o Fisher exact test per variabili categoriche, test T di Student per variabili continue; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

I due gruppi non differiscono in termini statisticamente significativi per gran parte delle variabili socio-demografiche analizzate.

Per quanto riguarda il genere, entrambi si caratterizzano per essere costituiti prevalentemente da soggetti di sesso maschile: in particolare, nonostante la differenza inter-gruppo non sia statisticamente significativa, è evidente come nel gruppo degli abusatori la percentuale di femmine sia inferiore rispetto a quella del gruppo di non abusatori.

Rispetto allo stato civile, si evidenzia la netta maggioranza di single (celibe/nubile) tra i non abusatori (76%) e soprattutto tra gli abusatori (96%), mentre solo una piccola parte del campione totale, quasi totalmente rappresentata da soggetti non abusatori, ha figli.

Per quanto concerne il grado di istruzione il campione totale è composto in maggior misura da pazienti che hanno conseguito il diploma di medie inferiori, costituendo il 63% del campione totale (19 e 20 soggetti appartenenti al gruppo senza e con abuso, rispettivamente); rispetto al gruppo di abusatori, tra i pazienti senza abuso in comorbidità è descritta una percentuale maggiore di soggetti aventi un diploma di medie superiori (21% vs 35%, rispettivamente), pur non raggiungendo tale differenza un livello di significatività statistica.

Anche per quanto riguarda l'occupazione la popolazione del nostro studio si conferma sostanzialmente omogenea: la maggior parte dei soggetti non ha alcun impiego; al momento della valutazione, solo il 29% e il 21% del totale dei due gruppi (non abusatori vs abusatori, rispettivamente) risultava essere impegnata in un'attività lavorativa. Esplorando inoltre la condizione abitativa, in entrambi i gruppi si evidenzia la tendenza da parte dei soggetti appartenenti ai due gruppi a vivere presso la famiglia di origine. Infine, relativamente alle pendenze legali si è rilevata una differenza tra i due gruppi, pur senza raggiungere un livello statisticamente significativo: tra gli abusatori infatti l'11% è stato autore di reato, mentre tra i non abusatori non si è rilevata alcuna storia di pendenze legali.

L'unica variabile socio-demografiche rispetto alla quale si descrive una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi riguarda l'età. Infatti, i soggetti non abusatori si contraddistinguono per essere più anziani (età media di 47.21 ± 9.41 anni) in termini statisticamente significativi ($p < 0.001$) rispetto ai pazienti con un disturbo da uso di sostanze lifetime, che tendono ad essere più giovani con un'età media pari a 36.04 ± 10.09 anni.

4.1.2. CARATTERISTICHE CLINICHE

In relazione alle variabili di tipo clinico, vengono di seguito descritte le caratteristiche dei due gruppi (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche anamnestico-cliniche dei due gruppi

	NON ABUSATORI N=34 N(%) oppure media (ds)	ABUSATORI N=28 N(%) oppure media (ds)	P*
COMORBILITÀ MEDICHE			ns
No	27 (79%)	25 (89%)	
Si	7 (21%)	3 (11%)	
SOTTOTIPO DIAGNOSI			ns
Indifferenziato	12 (35%)	7 (25%)	
Paranoide	17 (50%)	20 (71%)	
Catattonico	0	0	
Disorganizzato	1 (3%)	1 (4%)	
Residuo	4 (12%)	0	
DUP (mesi)	21.29 (34.09)	22.11 (30.61)	ns
FAMILIARITÀ			ns
no	22 (65%)	17 (61%)	
si	12 (35%)	11 (39%)	
ETÀ ESORDIO (anni)	25.76 (7.86)	23.36 (4.88)	ns

*Chi2 square test o Fisher exact test per variabili categoriche, test T di Student per variabili continue; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Per la totalità degli outcome più prettamente clinico-anamnestici considerati non sono emerse differenze statisticamente significative fra il gruppo dei non abusatori e quello degli abusatori. Più specificamente, la maggioranza dei soggetti non risulta affetta da comorbilità per problemi di salute sul piano fisico (comorbilità mediche). Rispetto al sottotipo diagnostico emerge un trend rispetto alla forma paranoide tra i soggetti che abusano, con 20 pazienti su 28 (71%) diagnosticati con tale sottotipo rispetto ai soggetti che non abusano, tra i quali si è rilevata una percentuale minore (50%); la durata di psicosi non trattata (DUP) risulta pressoché sovrapponibile, essendo di circa 22 mesi

nei pazienti con abuso e 21 in quelli senza abuso; anche il dato sulla familiarità per disturbi psichiatrici è equivalente, essendo negativo per la maggior parte dei soggetti (Tabella 2).

Tabella 3. Tipologia di trattamento psicofarmacologico nei due gruppi

	NON ABUSATORI N=34 N(%)	ABUSATORI N=28 N(%)	P*
ANTIPSICOTICO TIPICO			ns
No	26 (76%)	22 (79%)	
Si	8 (24%)	6 (21%)	
ANTIPSICOTICO ATIPICO			ns
No	7 (21%)	8 (29%)	
Si	27 (79%)	20 (71%)	
ANTIDEPRESSIVO			ns
No	29 (85%)	25 (89%)	
Si	5 (15%)	3 (11%)	
STABILIZZANTE UMORE			ns
No	28 (82%)	23 (82%)	
Si	6 (18%)	5 (18%)	
BENZODIAZEPINE			ns
No	17 (50%)	12 (43%)	
Si	17 (50%)	16 (57%)	
COMPLIANCE			ns
No	4 (12%)	5 (18%)	
Si	30 (88%)	23 (82%)	

*Chi2 square test o Fisher exact test per variabili categoriche; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Anche da un punto di vista più strettamente psicofarmacologico (Tabella 3) i due gruppi si confermano sostanzialmente sovrapponibili, in considerazione dell'assenza di differenze statisticamente significative rispetto all'assunzione delle principali classi di farmaci generalmente utilizzate nel trattamento della schizofrenia. Come mostrato, la maggior parte dei pazienti riceve un trattamento con farmaci antipsicotici atipici in percentuali sostanzialmente simili nei due gruppi, pari al 79% nel caso dei soggetti senza abuso e al 71% per quelli con abuso lifetime. Farmaci antipsicotici tipici vengono assunti invece dalla minoranza di soggetti, costituita rispettivamente dal 24% e dal 21% del totale dei due gruppi. Il trattamento con antidepressivi e/o stabilizzanti dell'umore non è particolarmente diffuso, venendo registrato solo nel 11% e nel 18% dei casi totali ed in maniera non dissimile nei due gruppi. Più frequentemente i pazienti del nostro campione ricevono una terapia ansiolitico-ipnoinducente con benzodiazepine, prescritte al 50% dei soggetti senza abuso e al 57% di quelli con abuso. Infine, si rileva che la popolazione in oggetto si mostra sostanzialmente aderente alla terapia psicofarmacologica prescritta: la presenza di compliance alle

cure viene infatti accertata nell'88% dei pazienti senza abuso in comorbidità e nel'82% di quelli con abuso.

Tabella 4. Descrizione dei due gruppi in base al numero di ricoveri pregressi, TSO e TS

	NON ABUSATORI N=34 N(%)	ABUSATORI N=28 N(%)	P*
N. RICOVERI PREGRESSI			ns
< 3	22 (65%)	17 (61%)	
3-5	9 (26%)	7 (25%)	
6-9	2 (6%)	2 (7%)	
>9	1 (3%)	2 (7%)	
N. RICOVERI TSO			ns
Nessuno	20 (59%)	11 (39%)	
1	14 (41%)	17 (61%)	
TS PREGRESSI			0.018
Nessuno	33 (97%)	21 (75%)	
≥ 1	1 (3%)	7 (25%)	

*Chi2 square test o Fisher exact test per variabili categoriche; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Sono stati quindi esplorati alcuni aspetti ritenuti suggestivi della severità della patologia quali il numero di pregressi ricoveri, risultato sovrapponibile nei due gruppi, e di ricoveri in regime di Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO), la cui differenza non è statisticamente significativa tra i due gruppi, pur evidenziandosi una percentuale maggiore nei soggetti con abuso (61%) rispetto a quelli senza abuso associato (41%). È emersa invece una differenza statisticamente significativa ($p=0.018$) per quanto riguarda i Tentativi di Suicidio (TS) in anamnesi, che vede positivi per storia di TS solo il 3% dei soggetti non abusatori contro il 25% di coloro che abusano (Tabella 4).

4.1.3. DESCRIZIONE DEL PATTERN DI ABUSO LIFETIME DI ALCOL E ALTRE SOSTANZE

Relativamente al pattern di abuso *lifetime* delle categorie di sostanze prese in considerazione e rilevato con AUS/DUS, il gruppo dei non abusatori è composto da soggetti che tendenzialmente hanno una storia negativa di uso di sostanze, se non di alcol (35%) e cannabinoidi (9%).

I soggetti con storia di AUD e/o SUD si caratterizzano invece per essere principalmente abusatori lifetime di alcol (nel 57% dei casi con modalità di abuso e nell'11% in forma di dipendenza), di cannabinoidi (50% abuso, 25% dipendenza) e di cocaina/stimolanti (pazienti abusatori e dipendenti, in percentuali equivalenti pari al 29% e 14%, rispettivamente). All'interno del profilo di uso *lifetime* delle sostanze stupefacenti, le sostanze preferenzialmente abusate sono quindi

rappresentate da alcol, cannabinoidi, ed in misura minore cocaina ed altri psicostimolanti, con bassi tassi d'abuso/dipendenza per oppioidi, allucinogeni e barbiturici (*Tabella 5*).

Tabella 5. Pattern di abuso lifetime di alcol e altre sostanze nel gruppo con abuso

	ABUSATORI N=28 N(%)
ALCOL	
No uso	3 (11%)
Uso	6 (21%)
Abuso	16 (57%)
Dipendenza	3 (11%)
OPPIOIDI	
No uso	24 (86%)
Uso	1 (3%)
Abuso	2 (8%)
Dipendenza	1 (3%)
CANNABINOIDI	
No uso	4 (14%)
Uso	3 (11%)
Abuso	14 (50%)
Dipendenza	7 (25%)
COCAINA/STIMOLANTI	
No uso	10 (36%)
Uso	6 (21%)
Abuso	8 (29%)
Dipendenza	4 (14%)
ALLUCINOGENI	
No uso	20 (72%)
Uso	7 (25%)
Abuso	1 (3%)
Dipendenza	0
BARBITURICI	
No uso	26 (93%)
Uso	0
Abuso	2 (7%)
Dipendenza	0

Quello che caratterizza il gruppo con SUD è il fatto di essere per lo più pazienti *poli-abusatori*, ossia con una storia di abuso *lifetime* di *almeno due sostanze*: il sotto-gruppo dei poliabusatori così definito costituisce infatti il 57% del totale di quelli con abuso (16 soggetti sul totale di 28 abusatori).

4.2. CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E GENETICHE, E CONFRONTO TRA SOGGETTI CON E SENZA ABUSO DI ALCOL e/o SOSTANZE IN COMORBIDITA'

4.2.1. PANSS E GRAVITA' SINTOMATOLOGICA

Rispetto al punteggio *complessivo* totalizzato alla PANSS, la differenza tra abuso e non abuso non è risultata statisticamente significativa, sebbene si sia evidenziato un trend per il quale il gruppo degli abusatori abbia totalizzato valori medi più bassi (72.21 ± 18.55) rispetto ai soggetti che non abusano (79.71 ± 17.32) (Tabella 6). Tale trend è confermato anche per quanto riguarda le sottoscala relativa ai sintomi positivi (16.21 ± 6.26 vs 17.35 ± 5.78 rispettivamente) e a quella relativa alla psicopatologia generale (36.96 ± 9.77 vs 39.62 ± 9.38), nonostante le rispettive differenze intergruppo non siano statisticamente significative (Tabella 6). Da sottolineare il trend di significatività statistica ($p=0.056$) relativo al punteggio della sottoscala negativa.

Sulla base di quest'ultimo dato si è costruito un modello di regressione lineare, che conferma la tendenza per la quale per chi abusa è stimata una riduzione di -3.70 unità nel punteggio della scala PANSS relativa alla sintomatologia negativa. Tale stima risulta statisticamente significativa ($p=0.044$) (Tabella 7)

Tabella 6. Punteggi alla scala PANSS nei due gruppi

	NON ABUSATORI N=34 Media (ds)	ABUSATORI N=28 Media (ds)	P*
PANSS totale	79.71 (17.32)	72.21 (18.55)	ns
Positiva	17.35 (5.78)	16.21 (6.26)	ns
Negativa	22.74 (7.74)	19.03 (6.09)	0.056
Psicopatologia generale	39.62 (9.38)	36.96 (9.77)	ns

*Test T di Student per variabili continue; soglia di significatività $p<0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Tabella 7. Sintomatologia negativa e abuso lifetime

	COEFF. REGRESSIONE	P	95% CI
ABUSO lifetime	-3.70	0.044	-7.294443; -.1047167
Costante	22.74	0.000	20.31947; 25.15112

*Modello di regressione lineare; soglia di significatività $p<0.05$

4.2.2. TEST IED E FUNZIONI ESECUTIVE

Considerando i risultati al test IED in relazione alla presenza o meno di una storia personale di abuso lifetime di sostanze si evidenzia, per la categoria degli "abusatori", una miglior performance

neurocognitiva, sia per quanto riguarda gli stage completati (7.79 ± 2.11 negli “abusatori” rispetto a 6.85 ± 3.12 nei “non abusatori”) che per gli errori (47.32 ± 47.77 vs 70.59 ± 70.84 rispettivamente) ed i tentativi effettuati per raggiungere il criterio (136.61 ± 85.65 vs 178.35 ± 128.02). Non si è rilevata alcuna evidenza significativa dal punto di vista statistico, pur essendo evidente la presenza di un trend tra i due gruppi (Tabella 16).

Tabella 16. Confronto IED per presenza di abuso lifetime di sostanze

IED STAGES COMPLETED			
	N (%)	Media (ds)	P*
Non abusatori	34 (55)	6.85 (3.12)	ns
Abusatori	28 (45)	7.79 (2.11)	
IED TOTAL ERRORS (adjusted)			
Non abusatori	34 (55)	70.59 (70.84)	ns
Abusatori	28 (45)	47.32 (47.77)	
IED TOTAL TRIALS (adjusted)			
Non abusatori	34 (55)	178.35 (128.02)	ns
Abusatori	28 (45)	136.61 (85.65)	

*Test non parametrico di Wilcoxon-Mann-Whitney; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza non statisticamente significativa

Stratificando il gruppo degli abusatori dividendoli tra coloro che abusano di una singola sostanza e i poliabusatori non risultano differenze significative. È comunque possibile evidenziare un trend per tutti e tre i parametri del test IED presi in considerazione: chi abusa di una sola sostanza ottiene una migliore performance neurocognitiva, mentre chi non è abusa mostra risultati più scadenti; i poliabusatori si collocano invece ad un livello intermedio (Tabella 17). L’analisi della varianza mediante ANOVA conferma l’assenza di significatività statistica nelle differenze fra gruppi di abuso e punteggi all’IED.

Tabella 17. Outcome ottenuti al test IED: confronto fra gruppi di abuso lifetime

IED STAGES COMPLETED			
	Numero	Media (ds)	P*
Non abuso	34	6.85 (3.12)	ns
Abuso singola sostanza	12	8.17 (1.34)	
Poliabuso	16	7.5 (2.56)	
IED TOTAL ERRORS (adjusted)			
Non abuso	34	70.59 (70.84)	ns
Abuso singola sostanza	12	39.92 (34.39)	
Poliabuso	16	52.88 (56.24)	
IED TOTAL TRIALS (adjusted)			
Non abuso	34	178.35 (128.02)	ns
Abuso singola sostanza	12	122.25 (61.64)	
Poliabuso	16	147.38 (100.66)	

*ANOVA; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Proseguendo la valutazione dei risultati al test IED in relazione alla presenza di abuso di sostanze, si è quindi analizzata la relazione fra la categoria di sostanza abusata (considerando le classi più rappresentate, ossia alcol e cannabinoidi) e le performance neurocognitive misurate in termini di numero totale di stage completati. Da questo confronto emerge un pattern di relativo minor impairment delle funzioni esecutive nei soggetti che abusano di cannabis: gli individui che utilizzano tale sostanza si distinguono rispetto a chi non ne fa uso per migliori abilità al test IED, seppur tale risultato non raggiunga una significatività statistica. Questo trend non si evidenzia invece nella comorbidità con alcol, dove le performance di flessibilità cognitiva sono sostanzialmente sovrapponibili all'interno dei due gruppi (Tabella 18).

Tabella 18. Outcome al Test IED: confronto rispetto a categorie delle principali sostanze d'abuso

IED STAGES COMPLETED			
	Numero	Media (ds)	P*
ALCOL			
Non abuso	43	7.16 (2.87)	ns
Abuso	19	7.53 (2.46)	
CANNABINOIDI			
Non abuso	41	6.85 (3.13)	ns
Abuso	21	8.10 (1.48)	

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

In seguito si è indagata la presenza di una potenziale correlazione tra le funzioni neurocognitive e la gravità della condizione psicopatologica, misurata mediante la PANSS. All'analisi univariata emerge chiaramente come all'aumentare della gravità sintomatologica totale e alle tre sottoscale (sintomatologia positiva, negativa e psicopatologica generale), il numero degli stage completati si riduca in modo consensuale, in termini significativi dal punto di vista statistico (Tabella 19).

Tabella 19. Outcome IED: Stage completed e PANSS

	COEFF. REGRESSIONE	P	95% CI
PANSS totale	-0.059	0.002	-0.094; -0.023
Costante	11.740	0.000	8.925; 14.556
PANSS positiva	-0.159	0.006	-.269; -0.048
Costante	9.946	0.000	7.969; 11.923
PANSS negativa	-0.131	0.006	-0.222; -0.039
Costante	10.025	0.000	7.984; 12.067
PANSS psicopatologia generale	-0.074	0.043	-.145; -0.002
Costante	10.100	0.000	7.278; 12.922

*Modello di regressione lineare, analisi univariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Infine, si è indagata l'eventuale variazione delle abilità cognitive in rapporto ad alcune principali variabili socio-demografiche, che potrebbero informarci su pattern di funzionamento cognitivo differente fra i soggetti del nostro campione (*Tabella 20*).

Da un primo confronto per genere, emerge una compromissione maggiore all'IED nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile, confermato da tutti e tre i parametri presi in considerazione, seppur non vi sia una differenza statisticamente significativa tra i due sessi. A tal riguardo bisogna sottolineare che il risultato osservato è verosimilmente influenzato da uno sbilanciamento della rappresentanza dei due generi all'interno del campione, che appare costituito da soggetti di sesso maschile nell'81% dei casi.

Tabella 20. Confronto IED (stage completed) per caratteristiche socio-demografiche

	N (%)	Media (ds)	P*
SESSO			0.636
Maschi	50 (81)	7.22 (2.74)	
Femmine	12 (19)	7.50 (2.81)	
ISTRUZIONE			0.014
Elementari	5 (8.06)	5.40 (3.05)	
Medie	39 (62.90)	7.05 (2.95)	
Superiori	18 (29.03)	8.23 (1.74)	
CONDIZIONE ABITATIVA			0.568
Da solo	8 (12.90)	8.12 (0.99)	
In famiglia	48 (77.42)	7.21 (2.91)	
In una struttura	6 (9.68)	6.67 (2.94)	

**Test non parametrico di Wilcoxon Mann-Whitney; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa*

Anche dall'osservazione dei dati del test IED in relazione all'età dei soggetti (tramite analisi univariata), non risulta una significatività specifica, nonostante si possa evidenziare un peggioramento dell'esito all'aumentare dell'età del campione. Considerando il grado di istruzione del nostro campione, si riconosce, in accordo con i risultati attesi, una sorta di gradiente crescente, parallelamente all'aumentare del livello di scolarità raggiunto, nelle capacità di attentional set-shifting: i soggetti che superano il minor numero di blocchi sono rappresentati da coloro che hanno conseguito solo la licenza elementare (5.4 ± 3.05), seguiti da quelli con diploma di medie inferiori (7.05 ± 2.95) ed infine da quelli con diploma di medie superiori (8.28 ± 1.74). Tale differenza raggiunge significatività statistica ($p = 0.014$). Anche la stratificazione degli outcome del test IED rispetto alla condizione abitativa del campione, conferma che i soggetti più compromessi dal punto di vista cognitivo paiono essere quelli che vivono in un contesto istituzionalizzato, mentre, al contrario, gli individui che riescono a raggiungere una maggiore autonomia e a vivere in maniera

indipendente sono quelli con performance migliori (con una media di stage raggiunti di 8.13 ± 0.99 contro 6.67 ± 2.94 dei soggetti che vivono in un contesto protetto).

Tra le variabili cliniche di malattia, l'unica che appare correlata in maniera significativa ai risultati al test IED è risultata essere il numero di ricoveri in SPDC: i soggetti che hanno subito numerosi ricoveri (>10) sono caratterizzati da un più evidente compromissione nelle abilità cognitive misurate ($p = 0.057$) (Tabella 20).

4.2.3. TEST DI EKMAN E FACIAL EMOTION RECOGNITION

Nonostante il nostro studio non abbia previsto il reclutamento di un gruppo di soggetti sani abbiamo confrontato gli score relativi alla Facial Emotion Recognition del nostro campione, con quelli della popolazione generale, facendo riferimento ai dati forniti dal manuale del Test di Ekman 60 faces (Young et al., 2002), che riporta i valori medi ottenuti al test per una popolazione totale di 227 adulti non affetti da problemi psichiatrici.

Da questo confronto emerge che i soggetti schizofrenici appartenenti al nostro campione, indipendentemente dalla positività o meno per storia di abuso di sostanze lifetime, manifestano rilevanti deficit a carico del riconoscimento delle emozioni espresse a livello facciale, così come dimostrato da un punteggio medio totale (media delle risposte giuste pari a 38.25 ± 10.53) significativamente più basso rispetto a quello proprio dei soggetti sani (50.64 ± 5.04) ($p < 0.001$) (Tabella 8).

Tabella 8. Confronto degli outcome al Test di Ekman nel campione totale dei soggetti schizofrenici rispetto ai dati normativi (soggetti sani)

	SOGGETTI SCHIZOFRENICI N=62 Media (ds)	SOGGETTI SANI N=227 Media (ds)	P*
SCORE TOTALE	38.25 (10.53)	50.64 (5.04)	<0.001
SORPRESA	7.45 (2.78)	8.55 (1.44)	0.004
FELICITÀ	9.03 (1.86)	9.87 (0.42)	<0.001
PAURA	3.79 (2.56)	7.19 (2.03)	<0.001
DISGUSTO	6.02 (2.74)	8.59 (1.62)	<0.001
RABBIA	6.02 (2.04)	7.86 (1.90)	<0.001
TRISTEZZA	6.36 (2.28)	8.33 (1.66)	<0.001

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Da sottolineare come siano state rilevate differenze statisticamente significative nel grado di accuratezza nell'identificazione di tutte le emozioni, in particolare, i pazienti del nostro campione mostrano una compromissione importante delle capacità di percezione delle emozioni di felicità,

paura, disgusto, rabbia e tristezza rispetto alla popolazione sana ($p < 0.001$), mostrando comunque un impairment anche nel riconoscimento della sorpresa ($p = 0.004$) (Tabella 8).

Se confrontiamo il gruppo di soggetti senza abuso con quello con abuso in comorbidità, quest'ultimo cluster degli abusatori si distingue per score di facial emotion recognition complessivamente superiori, presentando punteggi medi più elevati sia a livello di performance globale che nell'accuratezza di riconoscimento delle singole emozioni (Tabella 9; Grafico 1). Tale tendenza è evidente in tutte le emozioni, ma raggiunge la significatività statistica solo in relazione alla tristezza ($p = 0.003$), oltre che al punteggio globale ($p = 0.01$).

Tabella 9. Outcome ottenuti al Test di Ekman nei due gruppi

	NON ABUSATORI N=34 Media (ds)	ABUSATORI N=28 Media (ds)	P*
SCORE TOTALE	35.29 (11.79)	41.86 (7.50)	0.01
SORPRESA	6.82 (3.15)	8.21 (2.08)	ns
FELICITÀ	8.65 (2.28)	9.50 (1.04)	ns
PAURA	3.32 (2.42)	4.36 (2.66)	ns
DISGUSTO	5.88 (3.05)	6.18 (2.36)	ns
RABBIA	5.85 (2.11)	6.21 (1.97)	ns
TRISTEZZA	5.48 (2.41)	7.39 (1.62)	0.003

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Più in particolare, presa in considerazione la variabile del poliabuso, è emerso che la media del punteggio totale al test nel gruppo degli abusatori "semplici" (abuso di una singola sostanza) si aggira su valori più bassi (39.33 ± 7.00) rispetto a quelli raggiunti dal gruppo dei poliabusatori (abuso di almeno 2 sostanze) (43.75 ± 7.51). L'analisi della varianza (ANOVA) ha messo in luce differenze statisticamente significative nel confronto tra tutte le categorie ($p = 0.018$); l'applicazione della *correzione di Bonferroni* sui confronti multipli ha tuttavia confermato una significatività statistica solo nelle differenze fra il gruppo dei non abusatori e quello con poliabuso ($p = 0.022$).

Il confronto della score totale al Test di Ekman in funzione delle singole sostanze d'abuso ha rivelato quanto riportato in Tabella 10:

Tabella 10. Outcome ottenuti al Test di Ekman nei gruppi definiti per categoria di sostanza

	Numero soggetti	Media (ds)	P*
ALCOL			0.0043
Non abuso	43	36.09 (11.10)	
Abuso	19	43.16 (7.20)	
CANNABINOIDI			0.0015
Non abuso	41	35.66 (11.20)	
Abuso	21	43.33 (6.82)	
COCAINA			0.1689
Non abuso	50	37.50 (11.01)	
Abuso	12	41.42 (7.88)	

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$

Prendendo in considerazione il risultato ottenuto al Test di Ekman in relazione alle singole categorie di sostanze d'abuso, sono state messe in evidenza differenze statisticamente significative fra i gruppi posti a confronto. In particolare è emerso che abusare di ciascuna delle tre sostanze, quali alcol (*Grafico 2*), cannabinoidi (*Grafico 3*), e cocaina/stimolanti, è associato ad abilità di facial emotion recognition tendenzialmente superiori rispetto a quelle dimostrate da chi non ne abusa (potrebbe però potenzialmente abusare di qualche altra sostanza rispetto a quella di volta in volta considerata), con una differenza statisticamente significativa per alcol e cannabinoidi ($p=0.0043$ e $p=0.0015$, rispettivamente). In altre parole nessuna delle tre sostanze considerate di per sé, quando assunta con modalità di abuso, sembra compromettere le capacità di facial emotion recognition, né sembra impattarvi in maniera diversificabile, rispetto a chi non ne abusa (*Tabella 10*).

Grafico 1. Outcome al Test di Ekman nel gruppo con e in quello senza abuso

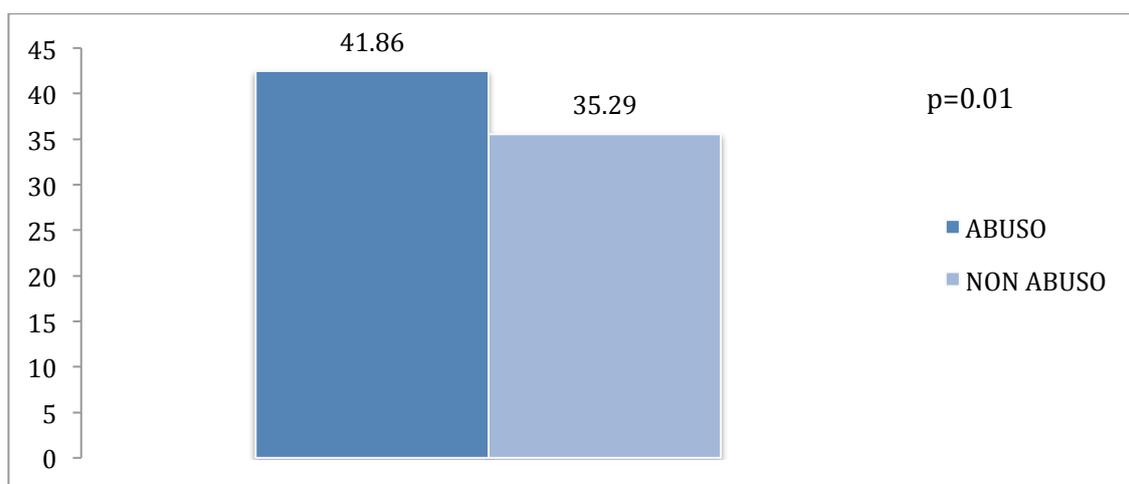


Grafico 2. Outcome al Test di Ekman: Alcol

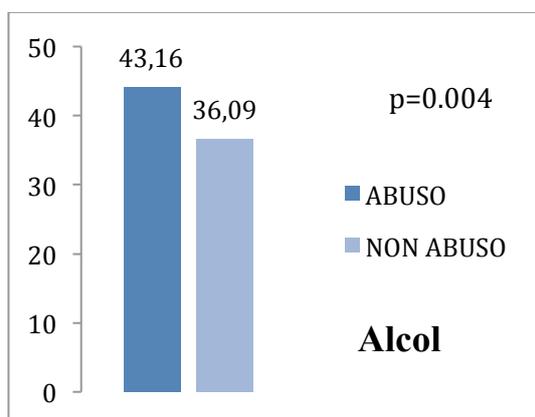
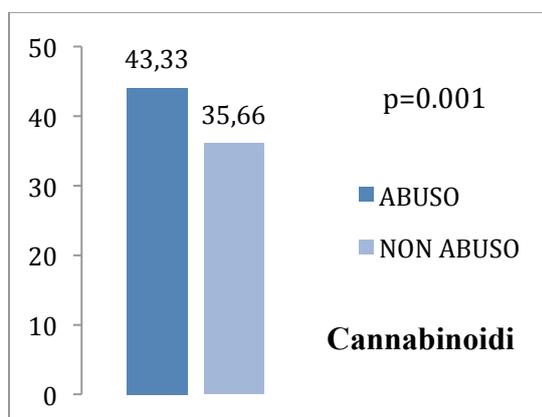


Grafico 3. Outcome al Test di Ekman: Cannabis



L'outcome al test di Ekman è stato studiato anche in relazione con le principali variabili socio-demografiche raccolte, nonché con quelle psicopatologiche tratte dalle scale PANSS e relative al sottotipo diagnostico.

Più nel dettaglio, abbiamo confrontato le performance di facial emotion recognition in rapporto a variabili socio-demografiche di genere (Tabella 11) ed età; in particolare, stante l'impatto di quest'ultima variabile sullo score del test abbiamo costruito un modello di regressione lineare, che ci mostra che all'aumentare dell'età si stima una riduzione delle performance di facial emotion perception (punteggio totale al test di Ekman) di -0.37 – stima che si è rivelata statisticamente significativa (p=0.002) (Tabella 12). Sono state esplorate inoltre i risultati al test di Ekman in relazione a variabili socio-demografiche ritenute più suggestive del livello di funzionamento di base dei pazienti, quali l'occupazione lavorativa, la condizione abitativa e le pendenze legali (Tabella 13).

Tabella 11. Outcome al Test di Ekman, confronto fra categorie di genere

	Numero	Media (ds)	P*
GENERE			ns
Maschi	50	37.98 (10.87)	
Femmine	12	39.42 (9.34)	

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Tabella 12. Outcome al Test di Ekman ed età

	COEFF.	P	95% CI
REGRESSIONE			
ETÀ	-0.37	0.002	-0.551; -0.144
Costante	53.70	0.000	43.905; 63.498

*Modello di regressione lineare, analisi univariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Tabella 13. Outcome al Test di Ekman, confronto fra categorie “di funzionamento”

	Numero	Media (ds)	P*
OCCUPAZIONE			ns
Disoccupato	35	38.23 (11.17)	
Studente	3	40 (4.58)	
Occupato	16	41.23 (8.96)	
Pensionato	8	31.75 (10.58)	
CONDIZIONE			ns
ABITATIVA	8	36.125 (8.95)	
Da solo	48	38.40 (11.12)	
In famiglia	6	40 (8.24)	
In struttura			
PENDENZE LEGALI			ns
No	58	38.03 (10.74)	
Sì	3	38.67 (4.73)	

*Test T di Student per la differenza fra medie; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

I dati emersi appaiono sovrapponibili a quelli consegnatici dalla letteratura internazionale.

Prendendo in considerazione il genere (Tabella 11), ad esempio, il riscontro è quello di una tendenza a migliori capacità di emotion recognition nel sesso femminile rispetto a quello maschile, sebbene tale differenza non raggiunga la soglia di significatività statistica. Per quanto riguarda l'età, si conferma la tendenza al graduale peggioramento delle abilità di riconoscimento delle emozioni consensualmente al progressivo avanzare dell'età stessa (Tabella 12).

Prese in considerazione variabili legate più strettamente ad outcome di funzionamento globale (Tabella 13), come l'occupazione, si osserva come i soggetti attivi sul piano lavorativo si caratterizzano per essere più abili nel riconoscere le emozioni espresse a livello facciale rispetto a coloro che al contrario non hanno una collocazione in ambito professionale. Inoltre il confronto fra coloro che vivono da soli e coloro che vivono in contesti abitativi più socializzanti – come quello familiare o comunitario (presso strutture residenziali a carattere riabilitativo) - sembra a favore di questi ultimi, che risultano dotati di superiori capacità di facial emotion recognition. L'associazione positiva fra la presenza di pendenze legali e migliori risultati al test di Ekman è tracciabile, anche se tale dato potrebbe più verosimilmente riflettere l'influenza della variabile abuso, dal momento che le pendenze legali, all'interno del nostro campione, sono di esclusivo appannaggio dei soggetti appartenenti al gruppo degli abusatori. Quelle sovradescritte si attestano come tendenze, non raggiungendo le differenze rilevate nelle abilità di emotion recognition la soglia della significatività statistica.

L'esplorazione dell'andamento dell'outcome complessivo ottenuto al test di Ekman rispetto a variabili di ordine più strettamente clinico-psicopatologico, come la gravità della sintomatologia psicopatologica valutata alla PANSS, ha messo in evidenza quanto mostrato in *Tabella 14*:

Tabella 14. Outcome al Test di Ekman e scale PANSS

	COEFF. REGRESSIONE	P	95% CI
PANSS totale	-0.24	0.001	-0.380; -0.107
Costante	56.85	0.000	46.168; 67.522
PANSS positiva	-0.36	0.108	-0.808; 0.082
Costante	44.37	0.000	36.421; 52.308
PANSS negativa	-0.706	<0.001	-1.035; -0.378
Costante	52.93	0.000	45.811; 60.461
PANSS psicopatologia generale	-0.33	0.018	-0.601; -0.059
Costante	50.92	0.000	40.197; 61.652

*Modello di regressione lineare, analisi univariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Quanto emerge dall'analisi univariata è indicativo di una relazione sostanziale fra le abilità di facial emotion recognition e la severità della sintomatologia clinica dei pazienti del nostro campione: più nello specifico è stato riportato un valore statisticamente significativo per quanto riguarda i sintomi negativi ($p < 0.001$), quelli psicopatologici generali ($p = 0.019$), oltre che per l'indice dello stato clinico-psicopatologico complessivo (PANSS totale) ($p = 0.001$), con una relazione positiva, per la quale all'aumentare della gravità di ciascun "cluster sintomatologico" risulti un peggioramento della capacità di riconoscere le emozioni espresse a livello facciale. Per la sintomatologia positiva si è dimostrato invece lo stesso tipo di associazione – per cui, più carenti performance al test di Ekman si hanno consensualmente all'aggravarsi dei sintomi psicotici produttivi - ma dal punto di vista statistico tale dato non raggiunge livelli di significatività ($p = 0.108$) (*Tabella 14*).

Sulla base di una prima indagine esplorativa, che ha messo in luce una significativa associazione fra outcome relativi alla facial emotion recognition e la categoria generica di abuso, si è quindi proceduto ad analizzare la relazione fra la performance complessiva al test di Ekman e la sola variabile dell'abuso lifetime, questa si conferma per essere associata all'outcome cognitivo stesso in termini statisticamente significativi (*Tabella 15*).

Tabella 15. Associazione fra abuso lifetime e Test di Ekman (outcome)

	COEFF.	P	95% CI
REGRESSIONE			
ABUSO LIFETIME	6.56	0.013	1.414 11.712
Costante	35.29	0.000	31.833 38.754

*Modello di regressione lineare, analisi univariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Il coefficiente di regressione per la variabile abuso è 6.56, significativamente diverso da 0 ($p=0.013$). Lo score predetto per il test di Ekman è quindi di 6.5 punti più alto per chi abusa rispetto a chi non abusa (Tabella 15).

4.2.4. FACIAL EMOTION RECOGNITION E FUNZIONI ESECUTIVE

Attraverso modelli di regressione lineare abbiamo valutato la relazione fra l'outcome complessivo ottenuto al test di Ekman e le principali misure di esito derivate dal test IED, allo scopo di evidenziare un andamento proporzionale delle due funzioni cognitive (Tabella 21).

Tabella 21. Relazione fra Test di Ekman (outcome) e Test IED

	COEFF.	P	95% CI
REGRESSIONE			
IED TOTAL ERRORS (adjusted)	-0.07 42.50	0.001 0.000	-0.110; -0.307 39.070; 45.921
Costante			
IED STAGES COMPLETED	1.47	0.002	0.546; 2.384
Costante	27.60	0.000	20.461; 34.739
IED TOTAL TRIALS (adjusted)	-0.04 44.66	0.001 0.000	-0.062; -0.018 40.390; 48.924
Costante			

*Modello di regressione lineare, analisi univariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Sussiste un'associazione fra il test di Ekman – considerato come outcome - e il test IED in corrispondenza di ciascuna delle sue tre misure prese a riferimento nel nostro studio. In particolare per quanto riguarda gli errori totali accumulati all'IED, osserviamo un'associazione negativa con l'outcome del test di Ekman: più precisamente, all'aumentare di un'unità negli errori al test IED si associa una riduzione di 0.07 al test di Ekman ($p=0.001$). Inoltre, parallelamente all'aumentare del numero degli stage completati al test IED si stima un miglioramento di 1.47 unità nel punteggio medio del test di Ekman, che è significativamente diverso da 0 ($p=0.002$). Anche per il numero di trials totalizzati l'associazione va nel senso di un miglioramento al test di Ekman consensualmente ad un miglioramento al test IED, laddove all'incremento del numero di prove totalizzate per

risolvere il compito si associa una seppur minima (coeff. regressione= -0.04) diminuzione delle capacità di riconoscimento delle emozioni (*Tabella 21*).

4.2.5. COMT E POLIMORFISMO VAL¹⁵⁸MET

Procedendo alla valutazione delle caratteristiche genetiche dei due gruppi, si osserva in primo luogo il nostro campione è costituito nel 16% dei casi da soggetti con variante MetMet, nel 50% dei casi da eterozigosi ValMet, ed infine nel 34% dei casi da variante ValVal. Tali frequenze non si differenziano significativamente da quelle riportate in campioni di individui di etnia caucasica (Alemany et al., 2014).

Abbiamo quindi preso in considerazione le eventuali differenze tra i due cluster rispetto al polimorfismo in oggetto: sia nella categoria degli abusatori che in quella dei non abusatori circa la metà del campione è caratterizzato dalla presenza di un'eterozigosi ValMet (rispettivamente nel 46% e nel 53% dei due cluster). Anche per l'aplotipo ValVal le percentuali reciproche non si differenziano in maniera sostanziale (35% dei soggetti per i "non abusatori" vs il 32% per gli "abusatori"), mentre appare più consistente il confronto per l'aplotipo MetMet, che caratterizza il 21% dei soggetti con una storia di abuso di sostanze, contro il 12% dei soggetti con anamnesi muta per tale comorbidità (*Tabella 22*).

Tabella 22. Polimorfismo del gene COMT nei soggetti con e senza abuso di sostanze

COMT	NON ABUSATORI N=34 N (%)	ABUSATORI N=28 N (%)	P*
MetMet	4 (12%)	6 (21%)	ns
ValMet	18 (53%)	13 (46%)	
ValVal	12 (35%)	9 (32%)	

*Chi2 square test: soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza non statisticamente significativa

Si è poi ulteriormente approfondita la distribuzione delle tre varianti genetiche considerate rispetto alle due categorie di sostanze d'abuso maggiormente rappresentate, ossia alcol e cannabinoidi (*Tabella 23*). Nonostante non si riscontri una significatività statistica per nessuna delle due sostanze considerate, i dati riguardanti l'alcol mettono in evidenza un trend: mentre la variante MetMet si distribuisce omogeneamente tra abusatori e non abusatori (50% vs 50%), l'omozigosi ValVal è costituita in gran parte da individui senza storia di abuso di sostanze (76% vs 24%).

Tabella 23. Abuso di alcol e cannabinoidi: confronto per varianti del polimorfismo COMT

	MetMet N=10 N (%)	ValMet N=31 N (%)	ValVal N=21 N (%)	P*
ALCOL				ns
No	5 (50)	22 (70.97)	16 (76.19)	
Sì	5 (50)	9 (29.03)	5 (23.81)	
CANNABINOIDI				ns
No	7 (70)	18 (58.06)	16 (76.19)	
Sì	3 (30)	13 (41.94)	5 (23.81)	

*Chi2 square test; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza non statisticamente significativa

Abbiamo quindi indagato la potenziale presenza di una correlazione dello SNP del gene COMT con la gravità psicopatologica del disturbo, misurata tramite la PANSS. I risultati ottenuti evidenziano una compromissione clinica maggiore in soggetti portatori della variante MetMet, così come dimostrato in tutte le sottoscale prese in considerazione, con l'eccezione della scala indagante la sintomatologia negativa, in cui la variante ValMet ottiene punteggi medi più alti. Al contrario, i soggetti caratterizzati da omozigosi ValVal raggiungono i punteggi più bassi nella maggior parte degli item (con l'eccezione della scala relativa alla sintomatologia positiva), dimostrando un maggior benessere dal punto di vista psicopatologico (Tabella 24).

Tabella 24. Punteggi alla PANSS: confronto per varianti del polimorfismo COMT

COMT	PANSS complessiva			P*
	N (%)	Media (ds)		
MetMet	10 (16)	80.4 (22.44)		ns
ValMet	31 (50)	76.84 (18.95)		
ValVal	21 (34)	73.62 (14.87)		
		PANSS Scala positiva		
MetMet	10 (16)	17.4 (5.62)		ns
ValMet	31 (50)	16.32 (6.10)		
ValVal	21 (34)	17.33 (6.18)		
		PANSS Scala negativa		
MetMet	10 (16)	20.4 (7.01)		ns
ValMet	31 (50)	22.35 (7.71)		
ValVal	21 (34)	19.48 (6.52)		
		PANSS Scala psicopatologia generale		
MetMet	10 (16)	42.6 (11.83)		ns
ValMet	31 (50)	38.16 (9.11)		
ValVal	21 (34)	36.81 (8.96)		

*Test non parametrico di Kruskal-Wallis; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Tali risultati non raggiungono la significatività dal punto di vista statistico, come dimostrato anche dall'analisi univariata atta ad indagare la correlazione tra gravità psicopatologica e polimorfismo

del gene COMT, aggiungendo in un secondo step la presenza o meno di abuso di sostanze lifetime come variabile di controllo.

Si è confrontato infine il polimorfismo genetico studiato in base alle principali caratteristiche socio-demografiche e cliniche (Tabella 25). Nonostante i risultati emersi da questa indagine non siano significativi nella quasi totalità dei casi, emergono tuttavia alcune evidenze di rilievo. Per quanto riguarda la condizione socio-abitativa e lavorativa, i soggetti con SNP ValVal si differenziano rispetto alle altre categorie, risultando più frequentemente coniugati e meno frequentemente disoccupati; in contrasto con questi indici di più elevato funzionamento socio-lavorativo, emerge tuttavia un'alta frequenza di soggetti istituzionalizzati in questa classe.

Dal punto di vista clinico-anamnestico, i soggetti con omozigosi MetMet sono nella quasi totalità dei casi diagnosticati come schizofrenici paranoidei, al contrario delle altre due classi, in cui il campione è distribuito in modo più omogeneo nei diversi sottogruppi diagnostici. Inoltre nei soggetti con variante allelica MetMet si è evidenziata la familiarità per disturbi psichici in un'alta percentuale di casi, al contrario di coloro che posseggono un'eterozigosi ValMet e un'omozigosi ValVal, ove solo la metà dei soggetti ha un'anamnesi psicopatologica familiare positiva. L'unico dato significativo emerso, infine, riguarda la valutazione della compliance alle cure, per cui il gruppo MetMet sembra contraddistinto da scarsa aderenza ai trattamenti in misura maggiore rispetto alle altre categorie ($p = 0.044$).

Tabella 25. Caratteristiche socio-demografiche e clinico-anamnestiche: confronto tra varianti alleliche del gene COMT

	MetMet N=10 N (%)	ValMet N=31 N (%)	ValVal N=21 N (%)	P*
STATO CIVILE				ns
Single	9 (90.00)	27 (87.10)	17 (80.95)	
Sposato	0	1 (3.23)	3 (14.29)	
Separato/divorziato	0	2 (6.45)	1 (4.76)	
Vedovo	1 (10.00)	1 (3.23)	0	
CONDIZIONE ABITATIVA				ns
Da solo	2 (20.00)	5 (16.13)	1 (4.76)	
In famiglia	8 (80.00)	25 (80.65)	15 (71.43)	
In una struttura	0	1 (3.23)	5 (23.81)	
ISTRUZIONE				ns
Elementari	1 (10.00)	1 (3.23)	3 (14.29)	
Medie	6 (60.00)	19 (61.29)	14 (66.67)	
Superiori	3 (30.00)	11 (35.48)	4 (19.05)	
OCCUPAZIONE				ns
Disoccupato	6 (60.00)	19 (61.29)	10 (47.62)	
Studente	0	2 (6.45)	1 (4.76)	
Occupato	4 (40.00)	7 (22.58)	5 (23.81)	
Pensionato	0	3 (9.68)	5 (23.81)	

SOTTOTIPO DIAGNOSI				ns
Indifferenziato	1 (10.00)	11 (35.48)	7 (33.33)	
Paranoide	8 (80.00)	17 (54.84)	12 (57.14)	
Catatonico	0	0	0	
Disorganizzato	1 (10.00)	1 (3.23)	0	
Residuo	0	2 (6.45)	2 (9.52)	
FAMILIARITÀ				ns
No	9 (90.00)	19 (61.29)	11 (52.38)	
Sì	1 (10.00)	12 (38.71)	10 (47.62)	
ETÀ ESORDIO (anni)	25.2 (2.62)	25.32 (7.42)	23.48 (7.11)	ns
COMPLIANCE				0.044
No	4 (40.00)	3 (9.68)	2 (9.52)	
Sì	6 (60.00)	28 (90.32)	19 (90.48)	

*Chi2 square test o Fisher exact test per variabili categoriche, test di Kruskal-Wallis per variabili continue; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa.

4.3. RELAZIONE TRA OUTCOME NEUROPSICOLOGICI, GENETICI E ABUSO DI SOSTANZE

4.3.1. POLIMORFISMO DEL COMT E FUNZIONI ESECUTIVE

Esaminando come si differenzia la performance di flessibilità cognitiva nel campione totale in base al polimorfismo del gene COMT da noi studiato, si evidenzia una sostanziale sovrapposizione nella distribuzione delle tre varianti alleliche: vi è infatti una sostanziale omogeneità per tutti i parametri presi in esame al test IED e le differenze emerse non sono dirimenti rispetto ad un trend caratterizzante i diversi SNP (Tabella 33). I soggetti con omozigosi MetMet sembrano avere una performance lievemente peggiore al test IED rispetto alle altre due varianti, come si evidenzia in particolare dalla media degli stage completati (7.10 ± 2.96) e dal numero medio di tentativi effettuati (160.60 ± 116.19). Al contrario, i soggetti con polimorfismo ValMet sembrano avere un impairment di poco inferiore alle altre due categorie, come risulta dalla media degli errori totali (59.97 ± 63.57) e dal numero di tentativi (158.68 ± 113.65). La variante ValVal infine, a fronte di una media di stage completati superiore alle altre due categorie (7.48 ± 2.62), mostra un maggior numero di errori effettuati (60.24 ± 61.77) ed un numero di tentativi intermedio (160.19 ± 113.29) rispetto alle altre due varianti.

Tabella 33. Confronto IED per polimorfismo COMT

COMT	IED STAGES COMPLETED		
	N (%)	Media (ds)	P*
MetMet	10 (16)	7.10 (2.96)	ns
ValMet	31 (50)	7.19 (2.82)	
ValVal	21 (34)	7.48 (2.62)	
IED TOTAL ERRORS (adjusted)			
MetMet	10 (16)	60.10 (64.98)	ns
ValMet	31 (50)	59.97 (63.57)	
ValVal	21 (34)	60.24 (61.77)	
IED TOTAL TRIALS (adjusted)			
MetMet	10 (16)	160.60 (116.19)	ns
ValMet	31 (50)	158.68 (113.65)	
ValVal	21 (34)	160.19 (113.29)	

*Test non parametrico di Kruskal-Wallis; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Sebbene nel campione totale non sia stata evidenziata un'interazione statisticamente significativa del polimorfismo del gene COMT sulle abilità di flessibilità neurocognitiva, come evidenziato in precedenza, sembra emergere invece una differente distribuzione delle tre varianti alleliche in relazione alla presenza o meno di una storia di abuso di sostanze in comorbilità con il disturbo psicotico.

Si sono pertanto stratificati per categorie di “abusatori” e “non abusatori” i dati sul confronto dei risultati al test IED per polimorfismo del COMT, tramite analisi univariata.

Questo ulteriore passaggio ha permesso di approfondire un trend di funzionamento dei due sottogruppi: infatti nel cluster degli “abusatori” i soggetti caratterizzati da variante allelica MetMet hanno performance superiori di flessibilità cognitiva, sia rispetto a chi possiede un'eterozigosi ValMet, che mostra punteggi intermedi, sia rispetto ai soggetti con omozigosi ValVal, che ottengono invece i risultati peggiori (Tabella 34).

Tabella 34. Categoria di “abusatori”: risultati del test IED in relazione a polimorfismo COMT

ABUSATORI		
COMT	IED STAGES COMPLETED	
	Media (ds)	P*
MetMet	6 (3.46)	ns
ValMet	8.23 (1.30)	
ValVal	8.33 (1.41)	
IED TOTAL ERRORS (adjusted)		
MetMet	83.33 (76.26)	ns
ValMet	37.46 (30.00)	
ValVal	37.56 (38.44)	

IED TOTAL TRIALS (adjusted)		
MetMet	202 (136.38)	ns
ValMet	116.92 (53.82)	
ValVal	121.44 (68.53)	

**Test non parametrico di Kruskal-Wallis; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa*

Nel gruppo composto da soggetti che non hanno una storia di abuso di sostanze i risultati si capovolgono: la variante allelica MetMet è associata ad una performance migliore sul piano neurocognitivo, mentre la variante ValVal raggiunge risultati più scadenti; i soggetti che possiedono un eterozigosi ValMet mantengono infine un funzionamento intermedio (Tabella 35).

Tabella 35. Categoria di “non abusatori”: risultati del test IED in relazione a polimorfismo COMT

NON ABUSATORI		
IED STAGES COMPLETED		
	Media (ds)	P*
MetMet	8.75 (0.50)	ns
ValMet	6.44 (3.38)	
ValVal	6.83 (3.16)	
IED TOTAL ERRORS (adjusted)		
MetMet	25.25 (16.60)	ns
ValMet	76.22 (76.35)	
ValVal	77.25 (71.59)	
IED TOTAL TRIALS (adjusted)		
MetMet	98.5 (30.49)	ns
ValMet	188.83 (135.84)	
ValVal	189.25 (133.31)	

**Test non parametrico di Kruskal-Wallis; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa*

La prima indagine esplorativa ha messo in evidenza un’associazione fra outcome neuropsicologici, marker genetici e abuso di sostanze. Nello specifico i risultati fino ad ora ottenuti sembrano indicare la presenza di un’interazione tra abilità di flessibilità cognitiva e polimorfismo per il gene COMT, previa suddivisione del campione in due gruppi rispetto alla categoria generica di abuso.

Si è pertanto approfondita la relazione fra ciascuno degli indici delle funzioni cognitive e l’assetto genetico preso in esame, attraverso la costruzione di modelli multivariati di regressione lineare, considerando ogni outcome separatamente (Tabella 36).

Tabella 36. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime per polimorfismo COMT e IED stages completed (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	-0.389	0.698	-2.387; 1.609
MetMet	1.917	0.220	-1.179; 5.012
Abusatori			
Abusatori	1.500	0.209	-0.864; 3.864
Interazione COMT x abuso sostanze			
Abusatori ValMet	0.286	0.852	-2.779; 3.360
Abusatori MetMet	-4.250	0.047	-8.441; -0.059
Costante	6.833	< 0.001	5.286; 8.381

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Tale modello di regressione lineare conferma come non sia presente un'associazione significativa del polimorfismo per il gene COMT rispetto agli aspetti neurocognitivi presi in esame. Anche la presenza di una storia di abuso di sostanze non modifica sostanzialmente la performance di flessibilità cognitiva. Se invece prendiamo in considerazione quale sia l'effetto dell'interazione dei due fattori suddetti sui risultati al test IED, emerge come i soggetti portatori di SNP MetMet con una comorbidità per disturbo da uso di sostanze abbiamo un peggioramento delle abilità di flessibilità cognitiva, con una riduzione di 4.25 unità del numero medio di stage completati, rispetto ai soggetti con variante allelica ValVal. L'effetto di questa associazione sulla performance al test risulta statisticamente significativa ($p = 0.047$).

Un modello più complesso, ottenuto mediante l'inserimento della variabile PANSS totale, dimostratasi anch'essa rilevante in quanto associata alle abilità neuropsicologiche prese in esame, converge ancora una volta nel mettere in evidenza la relazione fra il test IED e i parametri clinico-psicopatologici, misurati dallo score totale alla scala PANSS, al cui incremento viene predetto un peggioramento delle capacità di attentional set-shifting – nella fattispecie una riduzione nel numero medio degli stage completati di 0.052 - con una stima che è significativa dal punto di vista statistico ($p = 0.007$). A seguito dell'inserimento della variabile PANSS permane comunque la significatività rilevata precedentemente per quel che riguarda l'incisività sulle performance neurocognitive dell'interazione tra genetica e abuso di sostanze ($p = 0.043$) (Tabella 37).

Tabella 37. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime per polimorfismo COMT, PANSS complessiva e IED stages completed (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	-0.025	0.979	-1.932; 1.881
MetMet	2.211	0.137	-.723; 5.144
Abusatori	1.292	0.253	-0.947; 3.531
Interazione COMT x abuso sostanze			
Abusatori ValMet	-0.186	0.899	-3.104; 2.731
Abusatori MetMet	-4.094	0.043	-8.057; -0.131
PANSS	-0.052	0.007	-0.089; -0.014
Costante	10.745	< 0.001	7.570; 13.921

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Abbiamo quindi introdotto ulteriori variabili di controllo (sesso ed età) al modello strutturato, nello (Tabella 38): la scelta di questi indici è stata condizionata sia dal riscontro di una significatività statistica alle analisi univariate, sia dalla loro correlazione gli outcome considerati riportata in letteratura.

Tabella 38. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime per polimorfismo COMT, PANSS complessiva, sesso, età e IED stages completed (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	-0.081	0.934	-2.034; 1.873
MetMet	2.428	0.108	-0.550; 5.406
Abusatori	1.753	0.149	-0.650; 4.155
Interazione COMT x abuso sostanze			
Abusatori ValMet	-0.029	0.984	-2.970; 2.912
Abusatori MetMet	-4.865	0.026	-9.110; -0.620
PANSS	-0.048	0.018	-0.087; -0.009
Sesso	1.098	0.248	-0.788; 2.984
Età	0.017	0.632	-.054; 0.089
Costante	9.332	< 0.001	4.798; 13.866

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Anche in seguito all'introduzione degli indici sovraccitati, potenzialmente confondenti, si conferma la presenza di un'influenza significativa dell'interazione di genetica e abuso di sostanze con le

funzioni esecutive in soggetti schizofrenici ($p = 0.026$), così come permane rilevante l'impatto esercitato dalla gravità del quadro psicopatologico su tale ambito, con un indice di significatività della PANSS di 0.018. Le variabili socio-demografiche prese in considerazione non sembrano invece incisive nel condizionare le abilità neurocognitive.

Si sono infine confrontati i due modelli ottenuti (con o senza presenza di variabili di controllo socio-demografiche) tramite *Likelihood ratio test* per modelli *nested*, risultando sovrapponibili in termini di significatività. Si è pertanto deciso di mantenere il modello che contempla la presenza di sesso ed età come variabili di controllo.

In ultima analisi si è deciso di introdurre come ulteriore variabile di controllo all'interno del nostro modello il livello di istruzione, poiché alle precedenti analisi si presentava come variabile significativamente associata ai risultati al test IED (*Tabella 39*).

Tabella 39. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime per polimorfismo COMT, PANSS complessiva, sesso, età, livello di istruzione e IED stages completed (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a			
ValVal	-0.301	0.753	-2.207; 1.605
ValMet	1.746	0.242	-1.214; 4.707
MetMet			
Abusatori	1.946	0.101	-0.391; 4.283

Interazione COMT x abuso sostanze			
Abusatori ValMet	-0.094	0.948	-2.95; 2.759
Abusatori MetMet	-3.947	0.065	-8.156; 0.261
PANSS	-0.047	0.018	-0.085; -0.008

Sesso	0.673	0.474	-1.200; 2.546

Età	0.036	0.315	-0.035; 0.107

Istruzione	1.273	0.040	0.058; 2.489

Costante	7.038	0.006	2.126; 11.950

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Da quest'ultima analisi emerge come la scolarità del campione influisca sui risultati al test IED, in termini di stage completati ($p = 0.040$). Si può invece constatare una riduzione della significatività statistica per quanto riguarda l'interazione tra genetica e abuso di sostanze lifetime, anche se permane un trend di associazione indicativo ($p = 0.065$).

4.3.2. POLIMORFISMO DEL COMT E FACIAL EMOTION RECOGNITION

Andando a verificare lo score totale al test di Ekman totalizzato da ciascuna delle 3 varianti del gene del COMT nel campione totale si evidenzia una certa omogeneità, con una tendenza a coloro che hanno un'omozigosi MetMet a mostrare un'abilità alla facial emotion recognition superiore (42 ± 8.85) rispetto agli eterozigoti (38.23 ± 10.92) e, soprattutto agli omozigoti ValVal (36.48 ± 10.65), pur non raggiungendo tale differenza un valore statisticamente significativo (Tabella 26).

Tabella 26. Outcome ottenuti al Test di Ekman per polimorfismo del COMT nel campione totale

Polimorfismo COMT	N (%)	Media (ds)	p
MetMet	10 (16.1%)	42.10 (8.85)	ns
ValMet	31 (50%)	38.23 (10.92)	
ValVal	21 (33.9%)	36.48 (10.65)	

*Chi2 square test; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Stratificando il campione sulla base della comorbidità con l'abuso di sostanze si nota un comportamento diverso nei due gruppi in relazione al polimorfismo del gene del COMT: nei soggetti schizofrenici che abusano si evidenzia una migliore performance al test di Ekman in coloro che hanno un'eterozigosi ValMet (44.38 ± 5.22), seguita dall'omozigosi MetMet (40.67 ± 10.63) e da quella ValVal (39 ± 7.60), senza il raggiungimento della significatività statistica per quanto riguarda le differenze delle medie (Tabella 27). Nel gruppo di pazienti che non presenta una comorbidità con abuso di sostanze si assiste invece in modo ancor più evidente alla tendenza per la quale la variante MetMet ha capacità di facial emotion recognition superiori rispetto alle altre due varianti (44.25 ± 6.02 vs 33.78 ± 11.89 e 34.58 ± 12.45 , rispettivamente), pur non raggiungendo la significatività statistica ($p=0.16$).

Tabella 27. Outcome ottenuti al Test di Ekman per polimorfismo del COMT nei soggetti con e senza abuso

Polimorfismo COMT	Non Abusatori Media (ds)	Abusatori Media (ds)	p
MetMet	44.25 (6.02)	40.67 (10.63)	ns
ValMet	33.78 (11.89)	44.38 (5.22)	
ValVal	34.58 (12.45)	39 (7.60)	

*Chi2 square test; soglia di significatività $p < 0.05$; ns=differenza fra i due gruppi non statisticamente significativa

Prendendo in considerazione i risultati ottenuti dal confronto tra le medie del test di Ekman, sia nel gruppo degli abusatori, sia in quello dei non abusatori, abbiamo costruito un modello con il quale confrontare le due popolazioni in oggetto per una serie di variabili, ipotizzando una possibile interazione tra l'outcome, l'abuso e le variabili genetiche prese in considerazione.

Si è pertanto proseguito a studiare la relazione fra la capacità di riconoscimento delle emozioni facciali e l'assetto genetico preso in esame attraverso la costruzione di modelli multivariati di regressione lineare, considerando ogni outcome separatamente (*Tabella 28*).

Tabella 28. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, e Test di Ekman (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	-1.807	0.531	-3.929; 7.544
MetMet	4.553	0.250	-3.296; 12.404
Abusatori	6.241	0.020	-1.016; 11.466
Costante	33.802	< 0.001	28.838; 38.765

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

La *Tabella 28* mostra l'associazione, già rilevata in precedenza, tra il risultato totale al test di Ekman e la condizione di abuso, al contrario di quanto avviene con il polimorfismo del COMT. Abbiamo quindi inserito nel modello l'interazione tra abuso di sostanze lifetime per polimorfismo del gene COMT e score totale al test di Ekman (*Tabella 29*).

Tabella 29. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime per polimorfismo COMT e test di Ekman (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	-0.806	0.829	-5.234; 17.614
MetMet	9.667	0.099	-23.619; 7.619
Abusatori	4.416	0.320	-4.394; 13.227
Interazione COMT x abuso sostanze			
Abusatori ValMet	6.190	0.282	-5.234; 17.614
Abusatori MetMet	-8.000	0.309	-23.619; 7.619

Costante	34.583	< 0.001	28.815; 40.351
----------	--------	---------	----------------

**Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività p<0.05*

Il modello di regressione lineare conferma come non sia presente un'associazione significativa del polimorfismo per il gene COMT rispetto all'abilità relativa alla facial emotion recognition. Anche la presenza di una storia di abuso di sostanze non modifica sostanzialmente la performance di riconoscimento delle emozioni facciali. Neanche prendendo in considerazione l'effetto dell'interazione dei due fattori suddetti sui risultati al test di Ekman emerge un'interazione significativa tra i soggetti portatori dei tre SNP con le abilità di riconoscimento delle emozioni facciali, non risultando statisticamente significativo l'effetto di questa associazione sulla performance al test (*Tabella 29*).

Sulla base del rilievo dell'associazione tra facial emotion recognition e gravità psicopatologica si è costruito quindi un modello più complesso, ottenuto mediante l'inserimento della variabile PANSS totale. La relazione tra PANSS e facial emotion recognition è confermata, per cui all'incremento della variabile relativa alla gravità psicopatologica corrisponde un peggioramento dell'abilità socio-cognitiva in esame con una riduzione dello score totale di 0.23 punti ad ogni incremento della scala totale PANSS con una differenza statisticamente significativa (p=0.001).

È confermata inoltre la mancanza di significatività rilevata precedentemente per quel che riguarda l'incisività sulla performance socio-cognitiva dell'interazione tra genetica e abuso di sostanze (*Tabella 30*).

Tabella 30. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, interazione abuso sostanze lifetime x polimorfismo COMT, PANSS complessiva e Test di Ekman (outcome)

	Coeff. Regressione	P*	95% CI
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	2.542	0.340	-2.743; 7.828
MetMet	6.462	0.081	-0.832; 13.757
Abusatori	4.353	0.082	-0.570; 9.276
PANSS	-0.233	0.001	-0.369; -0.097
Costante	51.817	< 0.001	40.374; 63.260

**Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività p<0.05*

Si è infine proceduto all'inserimento di ulteriori variabili di controllo al modello fino ad ora strutturato, come il genere e l'età del campione, quest'ultima risultata significativa dalle analisi univariate illustrate in precedenza (Tabella 31).

Tabella 31. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, PANSS complessiva, sesso, età e test di Ekman (outcome)

	Coeff.	P*	95% CI
Regressione			
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	1.332	0.621	-4.034; 6.700
MetMet	6.144	0.098	-1.180; 13.468
Abusatori	1.867	0.516	-3.862; 7.595
PANSS	-0.211	0.003	-0.349; -0.073
Sesso	0.660	0.832	-5.553; 6.874
Età	-0.242	0.061	-0.497; 0.012
Costante	61.987	< 0.001	45.849; 78.124

*Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$

Tale analisi conferma l'associazione significativa tra l'outcome considerato (test di Ekman) e la gravità psicopatologica misurata tramite la PANSS totale ($p=0.003$), non risultando invece significativa quella con sesso ed età, così come quella con il polimorfismo del gene COMT (Tabella 31).

Si è infine strutturato un modelli di regressione lineare comprendente il risultato al test IED relativo al numero di stage completati, alla luce della dimostrata associazione con il test di Ekman (Tabella 32).

Tabella 32. Associazione polimorfismo COMT, abuso di sostanze lifetime, IED (stages completed), PANSS complessiva, sesso, età e test di Ekman (outcome)

	Coeff.	P*	95% CI
Regressione			
Polimorfismo COMT rispetto a ValVal			
ValMet	1.332	0.609	-3.863; 6.526
MetMet	6.254	0.083	-4.525; 6.660
Abusatori	1.068	0.703	-4.525; 6.660
IED (stages completed)	0.993	0.033	0.081; 1.905
PANSS	-0.155	0.034	-0.299; -0.012
Sesso	0.493	0.870	-5.523; 6.509
Età	-0.266	0.036	-0.512; -0.019

Costante	51.829	< 0.001	33.636; 70.023
----------	--------	---------	----------------

**Modello di regressione lineare, analisi multivariata; soglia di significatività $p < 0.05$*

Nel modello che include lo score al test IED (stages completed), oltre alla conferma dell'associazione tra i due test ($p=0.033$), torna ad essere significativa l'associazione con l'età ($p=0.036$), mentre ancora una volta non si è rilevata l'associazione con il polimorfismo del gene COMT (*Tabella 32*).

5. DISCUSSIONE

5.1. CONFRONTO DEL PROFILO NEUROCOGNITIVO E GENETICO FRA ABUSO E NON ABUSO

Il presente studio è stato condotto allo scopo di indagare la presenza e la tipologia di eventuali differenze fra pazienti schizofrenici con una comorbidità per disturbo da uso di sostanze (SUD) e pazienti schizofrenici non abusatori rispetto a due principali aree di funzionamento cognitivo, e più precisamente rispetto ai domini della Facial Emotion Recognition e delle Funzioni Esecutive. L'influenza della comorbidità per l'uso di alcol e sostanze sulle abilità neuropsicologiche nella schizofrenia, infatti, è un fenomeno ancora poco esplorato, rispetto al quale le evidenze risultano ad oggi tutt'altro che chiare ed esaustive. Riconosciuta l'importanza del ruolo svolto più in generale dalla Social e dalla Neuro- Cognition in termini di outcome clinici e di funzionamento globale nella schizofrenia, e tenuta presente l'alta prevalenza di disturbi da uso di sostanze in questa popolazione di pazienti, al fine di approfondire e meglio comprendere la complessa relazione fra la malattia, l'abuso di sostanze e le capacità di tipo neuropsicologico, la nostra ricerca si è concentrata in primo luogo sul porre a confronto due gruppi il più possibile omogenei di soggetti schizofrenici, rispettivamente esposti e non all'abuso di sostanza lifetime, rispetto ad abilità di riconoscimento delle emozioni facciali e di flessibilità cognitiva, avendo l'obiettivo finale di comprendere se e, nel caso, quali interazioni possano sussistere tra l'abuso stesso e i fattori genetici individuali nell'espressione delle performance socio- e neuro-cognitive.

L'analisi dei risultati ottenuti mette in luce alcuni importanti aspetti nel confronto tra i due gruppi in cui è stato suddiviso il campione di soggetti con schizofrenia in base alla presenza o meno di storia di abuso lifetime di sostanze.

Da una prima analisi relativa alle caratteristiche socio-demografiche delle due classi, si evidenzia come i soggetti appartenenti al gruppo degli abusatori siano nella maggior parte dei casi di sesso maschile, con un'età significativamente più giovane rispetto ai non abusatori. Un altro dato di rilievo riguarda le problematiche di ordine legale in anamnesi, che sono risultate presenti esclusivamente in soggetti appartenenti al gruppo degli abusatori. Tali riscontri sono in linea con i dati riportati in letteratura, che tratteggiano un profilo dell'utenza doppia diagnosi "riconoscibile", poiché differente rispetto a quello della popolazione psichiatrica generale per quanto riguarda il genere e l'età (De Quardo et al., 1994; Lysaker et al, 1993) ed i problemi con la giustizia (Grossman, 1995; Smith e Hucker, 1994; Drake et al, 1989).

Dal punto di vista clinico-psicopatologico i soggetti con SUD si contraddistinguono per una minore gravità della sintomatologia riportata, come rilevato alla PANSS; nello specifico questa differenza riguarda la sintomatologia negativa, significativamente meno intensa rispetto al gruppo dei non abusatori; la sintomatologia produttiva è caratterizzata invece da una maggior prevalenza di sintomi paranoidei, che portano di conseguenza alla definizione di una diagnosi di schizofrenia paranoidea in una percentuale considerevole dei casi. Anche queste evidenze sono in linea con la letteratura, che riporta la maggior incidenza di sintomi positivi rispetto a quelli negativi nei soggetti con schizofrenia e abuso di sostanze in comorbidità (Drake, Osher, & Wallach, 1989; Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill, 2004; Negrete, Knapp, Douglas, & Smith, 1986; Pulver, Wolyniec, Wagner, Moorman, & McGrath, 1989). I nostri soggetti con storia lifetime di abuso di sostanze si contraddistinguono inoltre per una più elevata prevalenza di agiti anticonservativi, indice quest'ultimo di un'evoluzione prognostica più sfavorevole, nonché di maggiori problematiche nel discontrollo dell'impulsività, come già riportato da diversi studi (Angermeyer, 2000; Bhanji, Chouinard, & Margolese, 2004; Coldham, Addington, & Addington, 2002; Margolese et al., 2004; Olfson et al., 2000; Soyka, 2000; Swartz et al., 1998).

Anche i dati riguardanti il pattern di abuso di sostanze nel gruppo degli abusatori rilevano un profilo corrispondente a quello fornito dalla letteratura in materia (Asher et Gask, 2010): le sostanze più frequentemente utilizzate sono i cannabinoidi (Zammit et al, 2008) e l'alcol (Evren et Evren, 2003), seguite, seppur con percentuali minori, da cocaina e psicostimolanti (De Quadro et al, 2000); più ridotto risulta invece il consumo di allucinogeni, oppioidi, e barbiturici (Regier et al, 1990); inoltre la condizione di comorbidità tra schizofrenia e abuso di sostanze corrisponde più frequentemente ad una situazione di poliabuso piuttosto che all'utilizzo di una singola sostanza (Barnes et al., 2006; Dixon, 1999).

Prendendo in considerazione i risultati emersi nei due gruppi rispetto all'outcome della facial emotion recognition, possiamo confermare che i pazienti abusatori si caratterizzano per essere dotati di capacità di riconoscimento delle emozioni più valide ed integre rispetto ai soggetti schizofrenici senza storia di abuso lifetime. Questo profilo di relativo minor impairment è chiaro: in corrispondenza del dominio dell'emotion recognition, infatti, la differenza fra pazienti abusatori e pazienti con diagnosi di schizofrenia "semplice" va ben oltre la soglia di un trend, essendo significativa in termini statistici la differenza intergruppo nello score totale al test di Ekman. A determinare questa superiorità cognitiva del cluster con abuso lifetime sono livelli di maggior accuratezza nell'identificazione delle espressioni facciali di tristezza; d'altro canto ogni altra

emozione è risultata più facilmente riconosciuta dai pazienti con abuso rispetto a quelli senza abuso - anche se in misura non così netta da raggiungere la significatività statistica.

Questo pattern di maggiori abilità rispetto all'emotion recognition negli abusatori risulta ancora più evidente quando le performance globali al test di Ekman vengono esplorate in rapporto a variabili legate all'abuso, come il poliabuso. I poliabusatori, infatti, si qualificano in quanto gruppo di pazienti con le maggiori risorse in tal senso, differenziandosi rispetto ai soggetti senza abuso per performance significativamente più alte. Inoltre, l'effetto dell'abuso di ciascuna delle due sostanze più frequentemente abusate – cannabis ed alcol – non sembra associarsi a variazioni nell'andamento delle prestazioni al test, che si confermano sempre più elevate, senza perdere di significatività statistica, rispetto a quelle fornite dai pazienti che non ne abusano.

Questi dati si possono dire in linea con la poca letteratura pubblicata sul tema specifico della facial emotion recognition nella schizofrenia con comorbidità per SUD (es. Bahorik et al., 2014; Meijer et al., 2012b), e che vede proprio nei soggetti schizofrenici con storia di abuso di sostanze *lifetime* una sottopopolazione – all'interno della categoria Schizofrenia – meno disturbata sul piano neuropsicologico, con un più elevato potenziale di risorse socio-cognitive, che verosimilmente, in epoca pre-morbile, vale a questi pazienti la possibilità di funzionare meglio soprattutto in ambito socio-relazionale. Si tratta quindi di pazienti che anche dopo l'onset del disturbo tendono comunque a conservare le competenze di affect recognition, che risulteranno pertanto più valide se confrontate con quelle dei pazienti con sola schizofrenia. Al contempo viene ad essere sostenuta l'ipotesi di un substrato di vulnerabilità biologica in questo cluster di soggetti, su cui le sostanze potrebbero intervenire facilitando lo sviluppo di psicosi (es. Rabin et al., 2011; Yücel et al., 2012). Pur senza poter fornire conferme di ciò, i nostri dati sull'associazione fra il test di Ekman e le variabili legate all'abuso, come il “poliabuso lifetime” e la categoria “sostanza preferenziale”, sono interpretabili e comprensibili sotto questa prospettiva. Il fatto che, ad esempio, indipendentemente dalla sostanza prevalentemente abusata, le capacità di riconoscimento delle emozioni rimangano comunque significativamente più elevate in coloro che abusano rispetto a coloro che non abusano della sostanza stessa, fa dell'“abusatore” in senso lato un paziente con minori deficit sul piano socio-cognitivo, con una più alta soglia per lo sviluppo del disturbo schizofrenico, per il quale è quindi necessario l'effetto di un fattore di rischio aggiuntivo come l'esposizione alle sostanze – e non ad una specifica sostanza – per manifestare i sintomi della malattia. Allo stesso modo, il fatto che i pazienti con poliabuso risultino al test di Ekman non solo più performanti in termini sostanziali rispetto ai non abusatori, ma anche rispetto ai pazienti abusatori semplici (abuso di una sola sostanza) lascia pensare ad una sorta di azione cumulativa svolta dalle sostanze su un terreno di vulnerabilità per psicosi, per cui coloro che possiedono superiori abilità di emotion recognition

sono anche quelli biologicamente meno predisposti al disturbo, in cui devono “sommarsi” gli effetti di un maggior numero di stimoli – l’esposizione a più sostanze, e non ad una sola, così come un uso più frequente o più grave (es. Schnell et al., 2009; Coulston et al., 2007b) – perché la patologia venga slatentizzata.

Quelli qui presentati sono dati e riflessioni che riguardano esclusivamente alcuni attributi della storia di abuso lifetime; è quindi ammissibile che la presa in esame di altri aspetti caratterizzanti il pattern di utilizzo delle sostanze possa contribuire a meglio chiarire l’andamento di questa funzione socio-cognitiva nei casi di schizofrenia in comorbidità con un SUD. Anche se ancora molto giovane, da questo filone di ricerca arriva già l’invito ad ulteriori approfondimenti rispetto allo specifico profilo di abuso dei soggetti schizofrenici con doppia diagnosi, con assessment di variabili legate alla severità, alla frequenza ed all’*attualità* (es. current vs lifetime) nonché all’onset delle condotte tossicofile (Sánchez-Torres et al., 2013), laddove si è già visto che questo potrebbe informare in maniera più puntuale circa l’effetto dell’abuso di sostanze - e di sostanze specifiche - sulle capacità di emotion recognition.

Anche la valutazione del confronto tra i due gruppi in merito alle performance di attentional set-shifting ha messo in luce una capacità di flessibilità cognitiva meno deteriorata nel gruppo degli abusatori rispetto ai non abusatori, risultato confermato sia per quanto riguarda gli stage completati, sia per il numero di errori e tentativi compiuti per raggiungere il criterio. Tali risultati, sebbene non raggiungano significatività dal punto di vista statistico, possono ritenersi suggestivi del maggior potenziale di risorse neurocognitive dei pazienti schizofrenici abusatori rispetto a quelli non esposti alle sostanze, così come evidenziato da una parte della letteratura (Carey et al., 2003; Joyal et al., 2003; Potvin et al., 2005; Stirling et al., 2005; McCleery et al., 2006). Come già sottolineato, infatti, le evidenze al riguardo della correlazione tra cognition e abuso di sostanze in soggetti schizofrenici è controversa e non univoca, mostrando invece alcuni studi (D'Souza et al., 2004, 2005; Liraud & Verdoux, 2002; Pencer & Addington, 2003; Serper et al., 2000a,b; Manning et al., 2009) una compromissione relativa alle funzioni esecutive nella popolazione schizofrenica con abuso di sostanze in comorbidità, contrariamente a quanto rilevato nel nostro studio.

Contrariamente a quanto osservato con il test di Ekman, stratificando ulteriormente i risultati ottenuti al test IED in base alla categoria di “abusatore di singola sostanza” e “poliabusatore”, sembra emergere un effetto negativo del poliabuso sulle funzioni cognitive, nonostante anche in questo caso si tratti esclusivamente del riscontro di un trend di significatività. Mentre il paziente non abusatore continua a rimanere quello con abilità di set-shifting più deficitarie a fronte di un minor numero di stage completati ed una maggior tendenza alla perseverazione (più elevato

numero di prove e di errori totali), il poliabusatore lifetime si caratterizza per performance al test IED relativamente peggiori rispetto all'abusatore "semplice" in corrispondenza delle stesse tre misure. Questo dato sembrerebbe sostenere l'ipotesi di una maggior vulnerabilità dei sistemi neurali sottostanti tale abilità a possibili effetti additivi di più e diverse sostanze d'abuso, per cui, pur tracciandosi un link fra la condizione di abuso lifetime ed un funzionamento esecutivo più valido, il poliabuso di sostanze parrebbe agire negativamente sul dominio della flessibilità cognitiva, inducendone un deterioramento. Essendo le funzioni esecutive principalmente ascrivibili ai network delle regioni prefrontali, che nella schizofrenia sono chiamate in causa in quanto sede di anomalie alla base dello sviluppo della patologia psicotica (Weinberger, 1986), questo profilo di impairment al test IED potrebbe essere letto quale esito della maggior sensibilità di questi stessi circuiti neurali, già specificamente alterati nella schizofrenia, ai danni derivabili dal poliabuso di sostanze.

Le successive analisi, riguardanti più da vicino il trend di funzionamento cognitivo all'interno del gruppo degli abusatori per quanto riguarda le sostanze più utilizzate (alcol e cannabis) e quindi quelle con una numerosità campionaria accettabile, mettono in luce alcuni aspetti degni di riflessione. Il confronto rispetto all'abuso/non abuso di cannabis lifetime ha mostrato la presenza di differenze evidenti, seppur non significative statisticamente: in particolare i pazienti abusatori di cannabis si sono rivelati parte di un cluster affetto da minor impairment rispetto ai non abusatori della sostanza stessa. Questo profilo di esito non stupisce se si mette in relazione con i molti studi che riportano migliori performance neurocognitive nella schizofrenia con uso/abuso di cannabis piuttosto che nella schizofrenia senza tale comorbidità (Segev & Lev-Ran, 2012). Il risultato apparirà ancor più consistente alla luce del fatto che questo maggior potenziale cognitivo sembra confermarsi "tipico" dei pazienti con abuso di cannabis lifetime, come nel nostro caso, e non current (Meijer et al., 2012b; Yücel et al., 2012). Anche in questo caso si potrebbe quindi davvero trattare di un sotto-gruppo di pazienti geneticamente meno vulnerabili alla schizofrenia (Mueser et al., 1998; Zubin & Spring, 1977), ma che, in seguito all'abuso di cannabinoidi, sono comunque andati incontro allo sviluppo della malattia, continuando però a mostrare i segni di una superiore resilienza cognitiva presente in epoca pre-morbile.

Al contrario dei dati emersi per i cannabinoidi, i risultati riguardanti l'alcol non sembrano indicare un profilo neurocognitivo differente tra abusatori e non abusatori, che mostrano punteggi per lo più omogenei ai tre indici del test IED da noi presi in considerazione. Tale rilevamento sembra allontanarsi dal panorama che viene riportato in letteratura, ove viene descritta un'incisività dell'abuso di alcol sul declino delle funzioni cognitive, sia nella popolazione generale (Pitel et al., 2007) che in soggetti affetti da schizofrenia (Manning et al., 2009). In uno studio che compara tra

di loro pazienti schizofrenici con abuso di alcol moderato e severo, inoltre, si è evidenziato che il cluster con abuso meno grave si contraddistingue per essere significativamente meno compromesso sotto il profilo delle funzioni neurocognitive di ragionamento/problem-solving (Bahorik et al., 2014). È noto infatti che abusare di alcol possa determinare più frequentemente una condizione di ipofrontalità (es. Noël et al., 2001; Ratti et al., 2002; Trick et al., 2014): le modificazioni neuropatologiche descritte negli stessi pazienti schizofrenici abusatori di alcol hanno a che vedere con anomalie a carico delle strutture coinvolte nel controllo esecutivo (Heyder et al., 2004) o ancora con una sproporzionata riduzione della corteccia fronto-temporale (Mathalon et al., 2003). Tuttavia i dati qui riportati non si prestano ad una rivisitazione più puntuale, poiché i due gruppi di pazienti messi a paragone rispetto alla variabile abuso/non abuso di alcol lifetime sono in realtà eterogenei in quanto entrambi costituiti da soggetti che potrebbero abusare o meno di altre sostanze.

Anche la valutazione della condizione psicopatologica, misurata tramite l'utilizzo della PANSS, rileva una differenza tra i due gruppi del campione: i soggetti schizofrenici con disturbo da uso di sostanze sembrano presentare un quadro clinico meno compromesso. È interessante sottolineare come questa evidenza risulti significativa nello specifico per quanto riguarda la sintomatologia negativa, notoriamente correlata alle performance neurocognitive; tale risultato, si mostra infatti in linea con i dati ottenuti sia al test di Ekman, sia all'IED rispetto ad un miglior assessment, rispettivamente, di riconoscimento delle emozioni facciali e di flessibilità cognitiva nei soggetti con SUD. Questo dato ci offre l'opportunità di riflettere sulle proprietà di uno strumento di assessment di base come la PANSS nel cogliere e predire in maniera affidabile aspetti appartenenti allo spettro delle funzioni neuropsicologiche, la qual cosa apre la strada a sua volta ad una riflessione ulteriore: sulla possibilità, ossia, che siano le alterazioni a carico dei sistemi neurocognitivi a contribuire e a rendere ragione di determinati sintomi, sia positivi che negativi, propri della psicopatologia schizofrenica, in qualche modo costituendo una "causa prossimale" della fenomenologia clinica della malattia (Green et al., 2008).

L'ulteriore ambito che si è voluto indagare all'interno del presente progetto di ricerca riguarda uno specifico marker genetico, ossia il polimorfismo Val¹⁵⁸Met del gene COMT, prescelto per la correlazione che sembra dimostrare sia rispetto alla cognition in soggetti affetti da schizofrenia, che rispetto alle condotte di abuso di sostanze.

Da una prima analisi atta ad individuare eventuali differenze tra abusatori e non abusatori per quanto concerne il polimorfismo del gene COMT in esame, declinato nelle tre varianti presenti in natura, i due gruppi si mostrano sostanzialmente omogenei, se non per una distribuzione differente dei soggetti portatori di omozigosi Met, più frequentemente appartenenti alla categoria degli

abusers (riscontro privo di significatività statistica). La suddivisione in sottogruppi corrispondenti alle differenti sostanze d'abuso prese in esame, è stata possibile solamente per le due categorie più frequentemente rappresentate, ossia gli abusatori di cannabinoidi e di alcol, senza rilievo di dati significativi. Bisogna altresì sottolineare come i cluster così individuati siano scarsamente rappresentativi a causa della loro esiguità numerica e come sia pertanto auspicabile come obiettivo futuro ampliare il campione proseguendo il reclutamento di nuovi soggetti.

Andando ad indagare la correlazione tra polimorfismo rs4680 e emotion recognition-funzioni esecutive all'interno del campione complessivo non vi è riscontro di specifiche correlazioni. Proseguendo con la stratificazione dei risultati, suddividendo i soggetti in base alla presenza o meno di comorbilità per abuso di sostanze, emergono due profili differenti, che, seppur non risultati statisticamente significativi, permettono di delineare delle caratteristiche specifiche di ognuno dei due cluster. All'interno del gruppo degli abusatori sembra infatti che i portatori di variante MetMet presentino le performance di flessibilità cognitiva più scadenti: mostrano infatti, sia a livello di stage raggiunti che di errori e tentativi effettuati, punteggi che si discostano evidentemente da quelli ottenuti dagli altri due gruppi, che invece risultano tra di loro più omogenei - seppur gli omozigoti per l'allele Val dimostrino performance lievemente migliori. Nel cluster dei non abusatori la situazione si "capovolge": sono sempre gli omozigoti per l'allele Met che si distinguono in maniera netta rispetto alle altre due varianti alleliche, ma in questo caso risultando più performanti, come dimostrato da tutti e tre gli indici presi in esame; i soggetti caratterizzati da variante ValMet e ValVal invece, presentano risultati sostanzialmente sovrapponibili tra di loro, con evidenza di deficit più consistenti, seppur in minima misura, negli omozigoti Val. Tale risultato è coerente con la vasta letteratura esistente sull'argomento, che evidenzia come i soggetti schizofrenici con omozigosi MetMet mostrino migliori funzioni esecutive (Tunbridge, 2009; Goldberg et al., 2003), verosimilmente in relazione al profilo dopaminergico a livello delle regioni prefrontali (Egan et al., 2003).

I risultati così ottenuti offrono lo spunto ad alcune osservazioni. In primo luogo sembra delinearci la presenza di un'interazione consistente tra polimorfismo del gene COMT e le condotte di addiction rispetto alla cognition in soggetti schizofrenici: la correlazione inizialmente inconsistente rilevata tra il marker genetico e la cognition, si riscopre infatti come fattore rilevante, se considerato nella sua relazione con il fattore ambientale rappresentato dall'abuso di sostanze. D'altro canto l'introduzione della variabile genetica scelta ed analizzata in questo progetto potrebbe suggerire una rivisitazione dei risultati precedentemente ottenuti, che vedevano la presenza di una correlazione tra la condizione di abuso di sostanze e la performance di attentional set-shifting, spostando l'attenzione sulla significatività dell'interazione delle condotte di abuso con

il polimorfismo del gene COMT. Questa evidenza sembra ulteriormente avvalorata dai modelli di regressione lineari strutturati in base a tali risultati: l'unico fattore che sembra incidere in maniera significativa sulle abilità neurocognitive oggetto di studio è l'interazione tra vulnerabilità genetica, in termini di polimorfismo del gene COMT, e la condizione di abuso di sostanze in comorbilità con il disturbo psicotico; mentre il marker genetico si conferma come indice non incisivo sulla cognition, si evidenzia altresì una perdita di significatività per quanto riguarda la presenza di condotte di abuso. In altri termini la condizione di abuso di sostanze potrebbe rappresentare un *moderatore* tra genotipo e performance neurocognitive.

Queste evidenze trovano riscontro in letteratura, ove, nell'interrogarsi sui fattori implicati nell'eziopatogenesi della schizofrenia, sembra perdere sempre più significato il focus su di un singolo fattore causale, genetico o ambientale che sia, mentre vi sono evidenze a mano a mano più consistenti rispetto all'incisività dell'interazione tra di loro. Molti sono gli studi concernenti patologie complesse di comune riscontro in cui si osserva una potente interazione "G x A", ove le precedenti indagini sul marker genetico misurato non avevano riscontrato nessun effetto significativo (Caspi et al., 2002; Caspi et al., 2003; Foley et al., 2004; Ordovas et al., 2002). In riferimento alle tematiche di interesse per il nostro studio, la letteratura più consistente a riguardo, come già accennato, riguarda l'interazione tra polimorfismo del gene del COMT e uso di cannabis. Se gli studi che si prefiggevano come obiettivo la ricerca di un'associazione tra il marker genetico e lo sviluppo di psicosi hanno portato a risultati contraddittori e non conclusivi (Glatt, 2003), più solide evidenze sono state invece riscontrate al riguardo del ruolo-chiave dell'interazione COMT x cannabis nello sviluppo della schizofrenia, e più nello specifico nei deficit neurocognitivi che la caratterizzano (Caspi et al., 2005; Tunbridge et al., 2015). Ne consegue pertanto che l'eterogeneità dei risultati riportati frequentemente in letteratura al riguardo della correlazione tra abuso di sostanze e cognition nella schizofrenia (Potvin et al., 2008; 2012; Segev & Lev-Ran, 2012) possa essere ricondotta alla presenza di una suscettibilità geneticamente determinata di partenza: questa ipotesi, approfondita e consolidata soprattutto per quanto riguarda i cannabinoidi, sembra individuare nei soggetti psicotici con SUD un sottotipo specifico e "unico" di schizofrenico, caratterizzato da una minor predisposizione a sviluppare il disturbo, e quindi con un minor impairment cognitivo di base, ove l'utilizzo della sostanza psicoattiva ha funto da "trigger" per l'esordio di malattia (Meijer et al., 2012b; Yücel et al., 2012).

All'interno del nostro studio, la validità di questa interazione viene sottolineata all'analisi multivariata, ove la sua significatività persiste anche con l'introduzione di variabili di ordine socio-demografico e clinico, scelte perché potenzialmente "confondenti", in quanto rilevanti (secondo la letteratura e secondo i risultati precedentemente ottenuti sul campione di riferimento) nel

condizionare le performance neurocognitive (sesso, età, gravità psicopatologica, livello di istruzione).

I risultati relativi all'interazione tra polimorfismo del gene del COMT e facial emotion recognition sono invece meno univoci: coloro che mostrano una performance migliore al test di Ekman sono i soggetti con variante allelica ValMet negli abusatori e MetMet in coloro che non abusano, mentre il modello valutante l'interazione tra polimorfismo genico e condizione di abuso nell'espressione dell'abilità nel riconoscimento delle emozioni facciali non ci fornisce alcun dato statisticamente significativo, "annullando" le differenze sovraccitate relative alle diverse performance tra i due gruppi.

Entrando in merito della caratterizzazione dell'interazione individuata, ciò che sembra emergere è che l'incidenza del polimorfismo del gene del COMT sulla flessibilità cognitiva non solo risente della condizione di abuso in comorbilità con il disturbo psicotico, ma ne capovolge l'effetto: se in assenza di condotte di addiction i soggetti con variante MetMet (ossia quelli che si contraddistinguono maggiormente per un funzionamento specifico) otterranno le performance di attentional set-shifting migliori, nei soggetti con SUD succederà l'esatto contrario, con risultati all'IED più scadenti proprio per i soggetti con omozigosi Met. Questo tipo d'interazione viene definita *quantitativa* o *cross-over*: l'esposizione ad una determinata variabile (abuso di sostanze) induce un effetto inverso o crossover nell'interazione con una seconda variabile (genotipo del polimorfismo Val158Met) (Zammit et al., 2010; Munafo e Flint, 2009; Duncan e Kellere, 2011; Rutter et al., 2006). Nonostante questo tipo d'interazione sia stata riscontrata solo raramente in campo medico, le implicazioni di un'interazione qualitativa sembrano avere un chiaro significato biologico ed essere più valide di quelle derivate da un'interazione quantitativa o non cross-over (Zammit et al., 2010).

5.2. LIMITI DELLO STUDIO

Nel complesso i risultati ottenuti vanno letti tenendo in considerazione una serie di limiti propri di un disegno di studio che, come il nostro, è di tipo descrittivo-osservazionale trasversale ed è stato condotto in un setting naturalistico.

Si tratta di limiti riguardanti innanzitutto la presenza di bias di selezione: i pazienti arruolati nella ricerca sono stati infatti selezionati sulla base del loro consenso a partecipare allo studio, per cui non risulta possibile disporre di informazioni su coloro che non hanno espresso consenso favorevole. Potrebbe esserci stata una variabilità legata al setting ed allo staff di ricercatori che si

sono occupati di proporre lo studio. L'effetto finale del bias di selezione non è noto, la qual cosa limita la generalizzabilità dei risultati.

Altro limite è rappresentato dalla numerosità del campione e dalla mancanza del calcolo della dimensione campionaria, con conseguente riduzione dell'attendibilità dei risultati, laddove non è possibile sapere se il campione ottenuto sia o meno rappresentativo del target esaminato. Obiettivo futuro del nostro progetto sarà quindi un ulteriore ampliamento del campione, anche con la prospettiva di voler stratificare i risultati ottenuti per specifica sostanza d'abuso: il senso di tale ulteriore sviluppo dello studio sarebbe quello di ricercare e confermare la presenza di profili d'interazione caratteristici, come quello già ben descritto in letteratura tra polimorfismo Val¹⁵⁸Met del COMT e cannabinoidi.

Occorre considerare infine, come ulteriore limite, l'indisponibilità/inattendibilità di informazioni riguardanti l'onset delle condotte di abuso rispetto all'esordio del disturbo schizofrenico. Si tratta di un dato difficilmente recuperabile in termini anamnestici, non solo a causa dell'eventuale non completa affidabilità dei pazienti, soprattutto se intervistati a distanza di anni dall'insorgenza dei primi sintomi di malattia, ma anche per una vera e propria difficoltà nel definire in maniera chiara ed univoca una data esatta di "esordio" psicopatologico, essendo spesso la schizofrenia preceduta da una fase prodromica caratterizzata da una sintomatologia sfumata e progressivamente ingravescente, potenzialmente sovrapposta all'onset delle condotte tossicofiliche e non facilmente distinguibile dal punto di vista clinico dagli effetti prodotti dall'abuso di alcol e altre sostanze sul piano sindromico.

6. CONCLUSIONI

Il nostro progetto di ricerca si è posto l'obiettivo di studiare le abilità relative alla flessibilità cognitiva e al riconoscimento delle emozioni faciali in una popolazione di soggetti schizofrenici, e la loro eventuale influenza da parte sia di un fattore ambientale frequentemente riscontrabile in tali pazienti quale l'abuso di sostanze e sia di un fattore genetico quale il polimorfismo del gene COMT, implicato nella patogenesi sia della schizofrenia sia dell'addiction.

Le nostre indagini sembrano convergere sul fatto che l'abuso di sostanze e il polimorfismo Val¹⁵⁸Met possano influenzare l'esito dell'outcome relativo alle funzioni esecutive interagendo tra loro in maniera più significativa rispetto alle due condizioni considerate singolarmente.

Nello specifico tale correlazione può essere definita "*cross-over*": il genotipo che, in assenza di condotte di abuso, appare teoricamente il più "vantaggioso" sul piano della cognition, diventa al contrario il più sfavorevole se associato a SUD.

La letteratura presente sull'argomento, sempre più ampia, si mostra in linea con i dati emersi da questo studio, focalizzandosi in particolar modo sui cannabinoidi, come sostanza al riguardo della quale le evidenze sembrano poggiare su più solide basi.

Se da una parte questi risultati potrebbero in parte spiegare l'inconsistenza di alcune correlazioni cliniche tra disturbi mentali e condizioni comportamentali complesse che non considerino anche il background genetico, dall'altra confermerebbero l'incidenza che questo filone di ricerca sembra avere in termini di una più definita stratificazione clinica, prognostica e trattamentale.

Alla luce di tali considerazioni si potrebbe auspicare, quale obiettivo di studio futuro, un ulteriore ampliamento dello studio, che possa permettere di consolidare le evidenze emerse sino ad ora e di entrare ulteriormente nel merito di alcuni fattori potenzialmente correlati al complesso modello neuropsicologico a cui si fa riferimento, come ad esempio la stratificazione per specifica sostanza d'abuso e la correlazione con l'esordio psicopatologico del disturbo psicotico stesso.

7. BIBLIOGRAFIA

- Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Faraone S.V., Wilcox M., Glatt S.J., Gao F., Smith C.L., Shafa R., Aiali B., Carnevale J., Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F., Sivaraman V., Tsuang M.T. & Thiagalingam S., 2006. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3132–3145.
- Addington J, Addington D, 1997. Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia [comment]. *J Psychiatry Neurosci* 22:99–104.
- Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO, 2008. Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 192(1):67-8.
- Addington, J., Addington, D. 1999. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1), 173-182.
- Addington, J., Addington, D., 1998. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 32, 171-181.
- Addington, J., Addington, D., 2008. Social and cognitive functioning in psychosis. *Schizophr. Res.* 99, 176–181.
- Addington, J., Addington, D., Maticka-Tyndale, E., 1991. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 4, 123–134.
- Addington, J., Saeedi, H., Addington, D., 2006. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr. Res.* 85, 142–150.
- Adolphs, R., 2001. The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 231-239.
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D., 2002. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1264-1274.
- Adolphs, R., Tranel, D., 2003. Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia*, 41, 1281-1289.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A.W., Calder, A.J., Phelps, E.A., et al., 1999. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1111-1117.
- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., Lerer, B., 1999. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 4, 163–172.
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikom, B., Hecht, S., Sobizack, N., Mohr, F., 2002. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252, 262–267.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., Kahn, R. S., 1999. Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358–1366.
- Aleman, A., Kahn, R.S., 2005. Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Prog. Neurobiol.* 77, 283–298.
- Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.-P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 565–571.
- Aleman S., Arias B., Fatjo-Vilas M., Villa H., Moya J., Ibanez M.I., Ortet G., Gasto C., Fananas L., 2014. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 54–62.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., Le Gall, D., 2001. A case study of selective impairment of the central executive component of working memory after a focal frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, 45, 21–43.

- Alterman, A.I., 1985. Substance abuse in psychiatric patients: Etiological, developmental, and treatment considerations. In: Alterman A.I. (Ed.), *Substance abuse and psychopathology*. New York: Plenum.
- American Psychiatric Association, 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III)*. Washington, DC, American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington DC, American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revised (DSM-IV-TR)*. Washington DC, American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Washington DC, American Psychiatric Press.
- Anderson, S.W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R., 1999. Impairment of social and moral behavior related to early damage in the human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2(11), 1032-1037.
- Andreasen, N.C., 1996. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* 275, 1586–93.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., Rydberg, U., 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2, 1483– 1486.
- Andres, P., 2003. Frontal cortex as the central executive of working memory: Time to revise our view. *Cortex*, 39, 871–895.
- Andres, P., Van der Linden, M., 2001. Supervisory attentional system in patients with focal frontal lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 225–239.
- Angermeyer M.C., 2000. Schizophrenia and violence. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 407, 63-67.
- Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE, Repovs G, Dowd EC, et al., 2010. Amygdala Recruitment in Schizophrenia in Response to Aversive Emotional Material: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies. *Schizophr Bull.* DOI:10.1093/schbul/sbq131.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P, 2005. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*, 187:510-5.
- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., Andreasen, N.C., 1992. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol. Med.* 22, 379–388.
- Arnold, S.E., Franz, B.R., Gur, R.C., Gur, R.E., Shapiro, R.M., Moberg, P.J., Trojanowski, J.Q., 1995. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am. J. Psychiatry* 152, 738–748.
- Arnold, S.E., Trojanowski, J.Q., Gur, R.E., Blackwell, P., Han, L.Y., Choi, C., 1998. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 225–232.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE, 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212–1213.
- Arseneault L., Cannon M., Witton J., et al., 2004. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry* 184, 110–117.
- Asher C.J., Gask L., 2010. Reasons for illicit drug use in people with schizophrenia: Qualitative study. *MBC Psychiatry* 22, 10-94.
- Baddeley A, 1992. Working memory. *Science* 255:556–559.
- Baddeley, A. D., Della Sala, S., Papagno, C., Spinnler, H., 1997b. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with frontal lesion. *Neuropsychology*, 11, 187–194.
- Baddeley, A. D., Hitch, G. J., 1974. Working memory. In: Bower G (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press.

- Baddeley, A., Della Sala, S., Gray, C., Papagno, C., Spinnler, H., 1997a. Testing central executive functioning with a pencil-and-paper test. In: Rabbitt P (Ed.), *Methodology of frontal and executive function*. Hove, UK: Psychology Press.
- Bahorik AL, Cornelius JR, Bangalore SS, Newhill CE, Keshavan MS, Eack SM., 2014. Brief report: the impact of alcohol and cannabis misuse on cognition among individuals with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 1(3):160-163.
- Barch, D.M., Braver, T.S., Carter, C.S., Poldrack, R.A., Robbins, T.W., 2009. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr. Bull.* 35, 115–135.
- Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM, 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 188:237-42.
- Barnett J., Jones P., Robbins T., Müller U., 2007. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Biol. Psychiatry* 12, 502-509.
- Barnett JH, Robbins TW, Leeson VC, Sahakian BJ, Joyce EM, Blackwell AD, 2010. Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 34(8):1161-77.
- Bartoli, F., Scarone, S., Clerici, M., 2013. [Risk of hospitalization among patients with co-occurring psychotic and substance use disorders: a 12-year follow-up]. *Riv. Psichiatr.* 48, 51–59.
- Bassett A.S., Chow E.W., AbdelMalik P., Gheorghiu M., Husted J., Weksberg R., 2003. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Psychiatry* 160, 1580-1586.
- Beatty, W.W., Katzung, V.M., Moreland, V.J., Nixon, S.J., 1995. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend.* 37, 247–253.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., Lewis, S., 1993. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 162, 72–79.
- Bediou B, Krolak-Salmon P, Saoud M, Henaff MA, Burt M, Dalery J, et al., 2005. Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. *Can J Psychiatry* 50:525-33.
- Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'Amato, T., Saoud, M., Tazi, I., 2007. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 126–130.
- Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP, 1994. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. *Psychiatry Res.* 52(3):295-303.
- Bell MD, Lysaker PH, Milstein RM, Beam-Goulet JL, 1994. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Res.* 54(1):51-8.
- Bell, M., Milstein, R., Beam-Goulet, J., Lysaker, P., Cicchetti, D., 1992. The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale: Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Disease*, 180:723-728, 1992.
- Bellack AS, Blanchard JJ, Mueser KT, 1996. Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 22(3):535-44.
- Benson, D. F., Miller, B. L., 1997. Frontal lobes: Clinical and anatomic aspects. In: Feinberg TE, Farah MJ (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York: McGraw-Hill.
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D., Pancheri, P., 2002. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 86–92.
- Bilder R.M., Volavka J., Lachman H.M., Grace A.A., 2004. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29, 1943-1961.

- Bilder RM, Lipschutz-Broch, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman JA, 1992. Neuropsychological deficits in the early course of first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 198-199.
- Blakemore, S.J., Frith, C.D., 2004. How does the brain deal with the social world? *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 15(1), 119-128.
- Bogerts, B., 1993. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 19, 431–445.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C, 2010. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull.* 36(1):36-42.
- Bora, E., Murray, R.M., 2014. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr. Bull.* 40, 744–755.
- Bourque, F., van der Ven, E., Malla, A., 2011. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol. Med.* 41, 897–910.
- Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R.G., Murray, R.M., 2001. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 323, 1336–1338.
- Boye, S.M., Rompré, P.-P., 2000. Behavioral Evidence of Depolarization Block of Dopamine Neurons after Chronic Treatment with Haloperidol and Clozapine. *J. Neurosci.* 20, 1229–1239.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., Gorman, J. M., 1997. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 383–393.
- Brekke JS, Kay DD, Lee KS, Green MF, 2005. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 80, 213–225.
- Brekke JS, Long JD, Nesbitt N, Sobel E, 1997. The impact of service characteristics on functional outcomes from community support programs for persons with schizophrenia: a growth curve analysis. *J Consult Clin Psychol* 65:464–475.
- Brekke JS, Nakagami E, Kee KS, Green MF, 2005. Cross-ethnic differences in perception of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res.* 77:289–298.
- Brekke JS, Nakagami E. The Relevance of Neurocognition and Social Cognition for Outcome and Recovery in Schizophrenia. In: Roder V, Medalia A (eds). *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients. Basic Concepts and Treatment. Key Issues Ment Health.* Basel, Karger, 2010, vol 177.
- Brittain, P.J., Ffytche, D.H., Surguladze, S.A., 2012. Emotion perception and functional outcome in schizophrenia: the importance of negative valence and fear. *Psychiatry Res.* 200, 208–213.
- Broadbent, K., Byne, W., Jones, L.B., 2002. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr. Res.* 58, 75–81.
- Brown, A.S., 2011. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front. Psychiatry Front. Res. Found.* 2, 63.
- Bruene, M., 2005. Emotion recognition, ‘theory of mind’ and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 133, 135–147.
- Brüne, M., 2005b. Emotion recognition, “theory of mind,” and social behaviour in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 133, 135–147.
- Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE, 1997. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis.* 185:13–20.
- Bryson G, Bell M, Greig T, Kaplan E, 1999. Internal consistency, temporal stability and neuropsychological correlates of three cognitive components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res.* 38(1):27-35.
- Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., et al., 1996. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, 191–99.

- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ, 2009. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2):383-402.
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., Klebanoff, M.A., Wagner, R.L., Yolken, R.H., 2001. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain. Behav. Immun.* 15, 411–420.
- Bunney W.E., Bunney B.G., 2000. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31, 138– 146.
- Butters, N., Parsons, O., & Nathan, P., 1987. *Neuropsychology of alcoholism: Implications for diagnosis and treatment.* New York: Guilford Press.
- Calder, A.J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., Young, A.W., 2000. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3, 1077–1078.
- Calder, A.J., Young, A.W., Rowland, D., Perrett, D.I., Hodges, J.R., Etcoff, N.L., 1996. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 13, 699–745.
- Cambridge Cognition Ltd, 2013. CANTABclipse™ Manual version 6.0.0, Test Administration Guide. (Website: www.cambridgecognition.com).
- Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta analytic review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092.
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta analysis and review. *Am. J. Psychiatry* 162, 12–24.
- Cardno A.G., Marshall E.J., Coid B., MacDonald A.M., Ribchester T.R., Davies N.J., et al., 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 162-168.
- Carey, K.B., Carey, M.P., Simons, J.S., 2003. Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *J. Nerv. Ment. Dis.* 191, 300–308.
- Carlsson, A., 1988. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 1, 179–186.
- Carpenter Jr., W.T., Heinrich, D.W., Wagman, A.M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry* 145, 578–583.
- Carpenter, P. A., Just, M. A., Reichle, E. D., 2000. Working memory and executive function: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 195–199.
- Carrà, G., Johnson, S., Bebbington, P., Angermeyer, M.C., Heider, D., Brugha, T., Azorin, J.-M., Toumi, M., 2012. The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 262, 607–616.
- Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, Bullmore E, Krystal JH, Cohen J, Geyer M, Green M, Nuechterlein KH, Robbins T, Silverstein S, Smith EE, Strauss M, Wykes T, Heinssen R, 2008. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Initiative. *Biol Psychiatry*, 1;64(1):4-10.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M., Di Forti, M., 2011. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1779– 1787.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*, 57:1117–1127.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., et al., 2002. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297, 851–854.

- Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., et al., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117–1127.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., et al., 2003. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386–389.
- Castellano F., Bartoli F., Crocamo C., Gamba G., Tremolada M., Santambrogio J., Clerici M., Carrà G., 2015. Facial Emotion Recognition in Alcohol and Substance Use Disorders: A Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, in press.
- Castle, D., Sham, P., Murray, R., 1998. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 33, 179–183.
- Castle, D.J., Wessely, S., Murray, R.M., 1993. Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *Br J Psychiatry* 162, 658–64.
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., 1997. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research* 24, 289–298.
- Chan, M.K., Tsang, T.M., Harris, L.W., Guest, P.C., Holmes, E., Bahn, S., 2011. Evidence for disease and antipsychotic medication effects in post-mortem brain from schizophrenia patients. *Mol. Psychiatry* 16, 1189–1202.
- Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R., 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 807-821.
- Cirillo, M. A., Seidman, L. J., 2003. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 13, 43–77.
- Cleghorn, J.M., Kaplan, R.D., Szechtman, B., Szechtman, H., Brown, H.G., Franco, S., 1991. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J. Clin. Psychiatry* 52, 26–30.
- Cohen M, Solowij N, Carr V, 2008. Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry* 42:357–368.
- Cohen, A.S., Forbes, C.B., Mann, M.C., Blanchard, J.J., 2006. Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 227–238.
- Cohen, M., Solowij, N., Carr, V., 2008. Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 42, 357–368.
- Colantuoni, C. et al., 2008. Age-related changes in the expression of schizophrenia susceptibility genes in the human prefrontal cortex. *Brain Struct. Funct.* 213, 255–271.
- Coldham E.L., Addington J., Addington D., 2002. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 286-290.
- Combs, D.R., Adams, S.D., Penn, D.L., Roberts, D., Tiegreen, J., Stem, P., 2007. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr. Res.* 91, 112–116.
- Conti, L., et al., 1999. Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria. Firenze, S.E.E. Società Editrice Europea di Nicodemo Maggiulli & C. snc.
- Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-Friedman J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D, 2008. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 106:286–293.
- Coulston CM, Perdices M, Tennant CC, 2007a. The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 41, 869–884.

- Coulston CM, Perdices M, Tennant CC., 2007b. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res.* 96(1-3):169-84.
- Courtney KE, Polich J, 2009. Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychol Bull.* 135(1):142-56.
- D'Souza D, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y, et al., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous Delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29:1558–1572.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH, 2005. Delta-9-Tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57:594–608.
- Da Silva Alves F., Figuee M., Van Amelsvoort T., Veltman D. & De Haan L., 2008. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol. Bull.* 41, 121-132.
- Daros AR, Ruocco AC, Reilly JL, Harris MS, Sweeney JA, 2014. Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophr Res.* 153(1-3):32-7.
- David, A. S., 1992. Frontal lobology—psychiatry's new pseudoscience. *British Journal of Psychiatry*, 161, 244–248.
- Davidson, R.J., 2000. Affective style, psychopathology, and resilience: Brain mechanisms and plasticity. *American Psychologist*, 55(11), 1196-1214.
- Davis PJ, Gibson MG, 2000. Recognition of posed and genuine facial expressions of emotion in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 109:445–450.
- Day, R., Nielsen, J.A., Korten, A., Ernberg, G., Dube, K.C., Gebhart, J., Jablensky, A., Leon, C., Marsella, A., Olatawura, M., 1987. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Cult. Med. Psychiatry* 11, 123–205.
- De Quardo J.R., Carpenter C.F., Tandon R., 1994. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J. Psych. Res.* 28, 267-275.
- Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO, 2001. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry* 158(3):492-4.
- Di Forti M., Morgan C., Dazzan P., et al., 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 195, 488–491.
- Di Giacomo, E., Clerici, M., 2010. [Violence in psychiatric inpatients]. *Riv. Psichiatr.* 45, 361–364.
- Diaz-Asper C., Goldberg T., Kolachana B., Straub R., Egan M., Weinberger D.R., 2008. Genetic variation in Catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol. Psychiatry* 63, 72-79.
- Dickinson, D., Ramsey, M.E., Gold, J.M., 2007. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64, 532-542.
- Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., Kurz, A., 2007. The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 22, 459–464.
- Dixon L, 1999. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res.* 1:35 Suppl:S93-100.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P., Sweeney, J., Frances, A., 1991. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am. J. Psychiatry* 148, 224–230.

- Dougherty, F.E., Bartlett, E.S., Izard, C.E., 1974. Responses of schizophrenics to expressions of the fundamental emotions. *J. Clin. Psychol.* 30, 243–246.
- Drake R.E., Osher F.C., Wallach M.A., 1989. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 177, 408-414.
- Drake, R., Mueser, K., McHugo, G., 1996. Clinician rating scales: Alcohol Use Scale (AUS), Drug Use Scale (DUS), and Substance Abuse Treatment Scale SATS); in *Outcomes Assessment in Clinical Practice*. Edited by Sederer LI, Dickey B. Baltimore, Md, Williams and Wilkins, 1996. Ed. Sederer Li Dickey B Baltim. Md Williams Wilkins.
- Drake, R.E., Osher, F.C., Noordsy, D.L., Hurlbut, S.C., Teague, G.B., Beaudett, M.S., 1990. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 16, 57–67.
- Drake, R.E., Wallach, M.A., 1989. Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp. Community Psychiatry* 40, 1041–1046.
- Duncan L.E., Keller M.C., 2011. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 168, 1041–1049.
- Duncan, J., Johnson, R., Swales, M., Freer, C., 1997. Frontal lobe deficits after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, 14, 713–741.
- Durazzo T.C., Hutchison K.E., Fryer S.L., Mon A., Meyerhoff D.J., 2012. Associations of cigarette smoking and polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor and catechol-O-methyltransferase with neurocognition in alcohol dependent individuals during early abstinence. *Front. Pharmacol.* 3, 178.
- Edwards, J., Jackson, H.J., Pattison, P.E., 2002. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin. Psychol. Rev.* 22, 789–832.
- Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., Wales, R.J., 2001. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 235–253.
- Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R., 2001. Effects of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98, 6917-6922.
- Ekman P, Friesen WV, Ellsworth P. Does the face provide accurate information?. In: Ekman P (ed), *Emotion in the human face*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1982a.
- Ekman P, Friesen WV, Ellsworth P. What are the similarities and differences in facial behaviour across cultures?. In: Ekman P. (ed.), *Emotion in the human face*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1982b.
- Ekman P, Oster H, 1979. Facial expression of emotion. *Annual Review of Psychology*, 30, 527-554.
- Ekman, P., 1994. Strong evidence for universals in facial expressions: a reply to Russell's mistaken critique. *Psychological Bulletin*, 115, 268–287.
- Ekman, P., Friesen, W.V., 1976. *Pictures of facial affect*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Ekman, P., Friesen, W.V., Ellsworth, P., 1972. *Emotion in the human face: guidelines for research and an integration of findings*. New York: Pergamon Press.
- Elliott, R., McKenna, P., Robbins, T., Sahakian, BJ, 1995. Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychol. Med.* 25, 619-630.
- Ellison-Wright I., Bullmore E., 2009. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 3-10.
- Enoch M.A., 2006. Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: Resilience vs risk. *Ann. NY Acad. Sci.* 1094, 193-201.
- Erol A, Mete L, Sonmez I, Unal EK, 2010. Facial emotion recognition in patients with schizophrenia and their siblings. *Nord J Psychiatry* 64(1):63-7.

- Evangelini, M., Brooks, P., 2000. Face processing in schizophrenia: parallels with the effects of amygdala damage. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5, 81–104.
- Evans, J.J., Chua, S.E., McKenna, P.J., Wilson, B.A., 1997. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol. Med.* 27, 635–646.
- Evren E.C., Evren B., 2003. [Comorbidity of alcohol-substance use disorders in schizophrenia: a review]. *Turk. Psikiyatri Derg.* 14, 213-224.
- Fan J.B., Zhang C.S., Gu N.F., Li X.W., Sun W.W., Wang H.Y., Feng G.Y., St Clair D., He L., 2005. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 15, 139-144.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M. I., 2002. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 340–347.
- Faris, R., Dunham Warren, H., 1939. *Mental Disorders in Urban Areas. An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychoses.* Univ. Chic. Press 270.
- Feinberg, I., 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 17, 319–334.
- Feinberg, I., 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 17, 319–334.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, 2005. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction*, 100(3):354-66.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J., Swain-Campbell, N.R., 2003. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol. Med.* 33, 15–21.
- Fernández-Serrano MJ, Lozano O, Pérez-García M, Verdejo-García A, 2010. Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers. *Drug Alcohol Depend.* 1;109(1-3):57-64.
- Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A, 2011. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev.* 35(3):377-406.
- Fett, A.-K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 573–588.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15, 73–95.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15, 73–95.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition With Psychotic Screen (SCID-I/P W/ PSY SCREEN)* New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV).* Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., 2002. Guida dell'Esaminatore per l'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi sull'Asse I del DSM-IV-TR - Versione Ricerca- (SCID-I per il DSM-IV-TR) (Website: www.scid4.org).
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I).* New York: Biometric Research Department.
- Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR, 1995: Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research*, 56, 155-161.
- Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR, 1995: Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research*, 56, 155-161.

- Foley D.L., Eaves L.J., Wormley B., Silberg J.L., Maes H.H., Kuhn J., et al., 2004. Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 738–744.
- Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM, 2009. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 39:889-905.
- Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM, 2009. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 39:889-905.
- Foroud T., Wetherill L.F., Dick D.M., Hesselbrock V., Nurnberger J.I., Kramer J., Tischfield J., Schuckit M., Bierut L.J., Xuei X., Edenberg H.J., 2007. Lack of association of alcohol dependence and habitual smoking with catechol-O-methyltransferase. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31, 1773-1779.
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ, 2010. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 167:987–993.
- Fowler, I.L., Carr, V.J., Carter, N.T., Lewin, T.J., 1998. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 24, 443–455.
- Fox, J.W., 1990. Social class, mental illness, and social mobility: the social selection-drift hypothesis for serious mental illness. *J. Health Soc. Behav.* 31, 344–353.
- Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC, 2002. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 159(7):1183-9.
- Fuller RL, Luck SJ, Braun EL, Robinson BM, McMahon RP, Gold JM, 2006. Impaired control of visual attention in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 115:266–275.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P., 2012. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220–229.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Allen, P., Martin-Santos, R., Seal, M., Surguladze, S.A., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A.W., McGuire, P.K., 2009. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry* 66 (1), 95–105.
- Gaebel W, Wolwer W, 1992. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 242:46–52.
- Gaebel W, Zielasek J, 2008. The DSM-V initiative "deconstructing psychosis" in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 258 Suppl 2:41-7.
- Garavan, H., Ross, T. J., Li, S. J., Stein, E. A., 2000. A parametric manipulation of central executive functioning. *Cerebral Cortex*, 10, 585–592.
- Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I. et al., 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia : application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 64, 774-781.
- Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T., 2003. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am. J. Psychiatry* 160, 469-476.
- Goetghebuer, P., Dias, R., 2009. Comparison of haloperidol, risperidone, sertindole, and modafinil to reverse an attentional set-shifting impairment following subchronic PCP administration in the rat—a back translational study. *Psychopharmacology (Berl)* 202, 287–293.
- Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., Karayiorgou M., 1998. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95, 9991-9996.
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., 1992. Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 487–494.

- Gold, J. M., Rehkemper, G., Binks, S. W., III, Carpenter, C. J., Fleming, K., Goldberg, T. E., et al., 2000. Learning and forgetting in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 534–538.
- Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T., Coppola R., Weickert T., Kolachana B.S., Goldman D., Weinberger D.R., 2003. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 889-896.
- Goldberg T.E., Weinberger DR., 2004. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn. Sci.* 8, 325-335.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH, 1987. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 44, 1008-1014.
- Goldberg, T. E., David, A., Gold, J. M., 2003. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: S. R. Hirsch, D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Publishers.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Weinberger, D. R., 1990. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1066–1072.
- Golden CJ, 1978. Stroop color and word test manual. Stoelting, Wood Dale, IL.
- Golding-Kushner K.J., Weller G., Shprintzen R.J., 1985. Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *J. Craniofacial Genetics Developmental Biology* 5, 259-266.
- Goldman-Rakic PS, 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:348–357.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., 1997. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 23, 437–458.
- Goswami S, Mattoo SK, Basu D, Singh G, 2004. Substance-abusing schizophrenics: Do they self-medicate? *Am J Addict.* 13:139 –150.
- Gottesman, I.I., Gould T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160, 636-645.
- Grace, A.A., 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1–24.
- Grawe, R.W., Levander, S., 2001. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 104, 60–64.
- Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH, 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull.* 38(4):854-64.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J, 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 26(1):119-36.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK, 2004a. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 15;72(1):41-51.
- Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinsen R, 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 34(6):1211-20.
- Green MJ, Williams LM, Davidson D, 2003a. Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Res.* 119:271-85.
- Green MJ, Williams LM, Davidson D, 2003b. Visual scanpath and facial affect recognition in delusion-prone individuals: increased sensitivity to threat? *Cogn Neuropsychiatr* 8:19-41.

- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153:321-330.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 1999. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr. Bull.* 25, 309–319.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., et al., 2004b. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry* 56, 301–307.
- Green, M.F., Olivier, B., Crawley, J.N., Penn, D.L., Silverstein, S., 2005. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr. Bull.* 31, 882–887.
- Green, M.J., Phillips, M.L., 2004. Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 333–342.
- Gregory, I., 1959. An analysis of family data on 1000 patients admitted to a Canadian mental hospital. *Acta Genet. Stat. Med.* 9, 54–96.
- Grossman L.S., et al., 1995. State Psychiatric Hospital Patients with past Arrest for Violent Crimes. *Psych. Serv.* 46, 790-795.
- Grossman M.H., Littrell J., Weinstein R., Punnett H.H., Emanuel B.S., Budarf M., 1991. The gene for human catechol- O-methyltransferase (COMT) maps to 22pter- 22q11.1. *Cytogenet. Cell. Genet.* 58, 2048.
- Gruber, S.A., Rogowska, J., Yurgelun-Todd, D.A., 2009. Altered affective response in marijuana smokers: an fMRI study. *Drug Alcohol Depend.* 105 (1–2), 139–153.
- Guilmatre, A. et al., 2009. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 947–956.
- Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, et al., 2002. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods.* 115:137–143.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, et al, 2007. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS): neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 33:49–68.
- Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, Kanes S, Blangero J, Gur RC, 2007. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 164(5):813-9.
- Gur, R.E., Mozley, P.D., Resnick, S.M., Mozley, L.H., Shtasel, D.L., Gallacher, F., Arnold, S.E., Karp, J.S., Alavi, A., Reivich, M., 1995. Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 657–667.
- Habel U, Gur RC, Mandal MK, Salloum JB, Gur RE, Schneider F, 2000. Emotional processing in schizophrenia across cultures: standardized measures of discrimination and experience. *Schizophr Res.* 42:57–66.
- Hall J, Harris JM, Sprengelmeyer R, et al., 2004. Social cognition and face processing in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 185:169–170.
- Hampshire, A., Owen, A.M., 2006. Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb. Cortex* 16, 1679–1689.
- Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J, 2000. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci* 899:274–282.
- Handoko H.Y., Nyholt D.R., Hayward N.K., Nertney D.A., Hannah D.E., Windus L.C., et al., 2004. Separate and interacting effects within the catechol- O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, doi:10.1038/sj.mp.4001606.
- Harvey P, Sharma T, 2002. Understanding and treating cognition in schizophrenia: a clinician' handbook. London, Dunitz Ltd.

- Harvey PD, Keefe RSE, 1997. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectrums* 2:1–11.
- Harvey, P. D., Earle-Boyer, E. A., Weilgus, M. S., Levinson, J. C., 1986. Encoding, memory, and thought disorder in schizophrenia and mania. *Schizophrenia Bulletin*, 12, 252–261.
- Heaton, R.K. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58, 24– 32.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426–445.
- Heinz A., Smoka M.N., 2006. The effects of catechol-O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev. Neurosci.* 17, 359-367.
- Henquet C, Krabbendam L, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330:11–24.
- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fanaás L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J., 2006. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31(12):2748-57.
- Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., et al., 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330, 11.
- Henquet C., Rosa A., Delespaul P., et al., 2009. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: A momentary assessment study of ‘switching on’ hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr. Scand.* 119, 156–160.
- Henquet C., Rosa A., Krabbendam L., et al., 2006. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31, 2748–2757.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R., 2005. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10, 1–33.
- Herbener ES, Hill SK, Marvin RW, Sweeney JA, 2005. Effects of antipsychotic treatment on emotion perception deficits in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:1746–1748.
- Heyder, K., Suchan, B., Daum, I., 2004. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol. (Amst)* 115, 271–289.
- Hoe M, Nakagami E, Green MF, Brekke JS, 2012. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychol Med.* 42(11):2287-99.
- Hoenicka J., Garrido E., Ponce G., Rodríguez-Jiménez R., Martínez I., Rubio G., Jiménez-Arriero M.A. & Palomo T., 2010. Sexually dimorphic interaction between the DRD1 and COMT genes in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010 [Epub ahead of print] PMID: 20127886.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE, 1992. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry*, 149(7):898-903.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D et al., 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatr*, 162, 2233–2245.
- Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr. Bull.* 38, 865–872.
- Horowitz A., Shifman S., Rivlin N., Pisante A., Darvasi A., 2005. A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 73, 263-267.

- Horowitz R., Kotler M., Shufman E., Aharoni S., Kremer I., Cohen H., et al., 2000. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *Am. J. Med. Genet.* 96, 599-603.
- Houben K., Havermans R.C., Wiers R.W., 2010. Learning to dislike alcohol: conditioning negative implicit attitudes toward alcohol and its effect on drinking behavior. *Psychopharmacology* 211, 79–86.
- Insel TR, 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468:187-193.
- Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C., Gur, R.C., 2012. A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 203–211.
- Izard, C.E., 1994. Innate and universal facial expressions: evidence from developmental and cross-cultural research. *Psychological Bulletin*, 115, 288–299.
- Jansari, A., Tranel, D., & Adolphs, R., 2000. A valence-specific lateral bias for discriminating emotional facial expressions in free field. *Cognition and Emotion*, 14(3), 341-353.
- Jockers-Scherubl MC, Wolf T, Radzei N, et al, 2007. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:1054–1063.
- Johnston PJ, Katsikitis M, Carr VJ, 2001. A generalized deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biol Psychol.* 58:203–227.
- Jones, W., Bellugi, U., Lai, Z., Chiles, M., Reilly, J., Lincoln, A., et al., 2000. II. Hypersociability in Williams Syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 30-46.
- Joobar R., Gauthier J., Lal S., Bloom D., Lalonde P., Rouleau G., et al., 2002. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin card sorting test. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 662-663.
- Joyal CC, Halle P, Lapierre D, Hodgins S, 2003. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 63:297–299.
- Kalkstein S, Hurford I, Gur RC, 2010. Neurocognition in Schizophrenia. In: Swerdlow NR (ed.), *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment.* *Curr Top Behav Neurosci.* 4:373-90.
- Karlsgodt KH, Bachman P, Winkler AM, et al., 2011. Genetic influence on the working memory circuitry: behavior, structure, function and extensions to illness. *Behav Brain Res* 225:610-622.
- Kauhanen J., Hallikainen T., Tuomainen T.P., Koulu M., Karvonen M.K., Salonen J.T., Tiihonen J., 2000. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24, 135-139.
- Kay SR, Fiszbein A, Lindenmayer JP, Opler L, 1986: Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatr. Scand.* 74:507-518.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP, 1988: Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* 23:99-110.
- Kay, S., Sevy S., 1990. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 16:537–544.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Keane, J., Calder, A.J., Hodges, J.R., Young, A.W., 2002. Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40, 655–665.
- Kee KS, Horan WP, Mintz J, Green MF, 2004. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophr Res.* 67(1):87-94.
- Kee KS, Kern RS, Green MF, 1998. Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link? *Psychiatry Res.* 81(1):57-65.
- Kee KS, Kern RS, Marshall BD, et al, 1998. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res.* 31:159–65.

- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., Brekke, J.S., 2003. Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 29, 487–497.
- Keefe RS, Fenton WS, 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* 33(4):912-20.
- Keefe RS, Harvey PD, 2012. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 213:11-37.
- Keefe RSE, 2000. Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD (eds) *Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment.* Oxford University Press, Oxford.
- Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A, 2011. Characteristics of the MATRICS consensus cognitive battery in a 29 site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res* 125:161–168.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., et al., 2006. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2033–2046.
- Kern RS, Horan WP. Definition and measurement of neurocognition and social cognition. In: Roder V, Medalia A (eds). *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients. Basic Concepts and Treatment. Key Issues Ment Health.* Basel, Karger, 2010, vol 177.
- Kerns JG, Berenbaum H, 2002. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 111(2):211-24.
- Kerns JG, Nuechterlein KH, Braver TS, Barch DM, 2008. Executive functioning component mechanisms and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1;64(1):26-33.
- Kerr, S. L., Neale, J. M., 1993. Emotion perception in schizophrenia: Specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 312-318.
- Kim JH, Kim D, Park SH, Lee HB, Chung EK., 2007. Novelty-seeking among schizophrenia patients with comorbid alcohol abuse. *J Nerv Ment Dis.* 195(7):622-4.
- Kinderman, P., Bentall, R.P., 1997. Causal attributions in paranoia and depression: internal, personal, and situational attributions for negative events. *J. Abnorm. Psychol.* 106, 341–345.
- Kline, J.S., Smith, J.E., Ellis, H.C., 1992. Paranoid and nonparanoid schizophrenic processing of facially displayed affect. *J. Psychiatr. Res.* 26, 169–182.
- Knowles EE, David AS, Reichenberg A, 2010. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry* 167: 828-835.
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, Gur RE, Gur RC, 2003. Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 160(10):1768-74.
- Kohler, C., Bilker, W.B., Hagendoorn, M., Gur, R.E., Gur, R.C., 2000. Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry*, 48, 127-136.
- Kohler, C.G., Hoffman, L.J., Eastman, L.B., Healey, K., Moberg, P.J., 2011. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res.* 188, 303–309.
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2010. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* 36, 1009–1019.
- Kraepelin E, 1919. *Dementia praecox and paraphrenia.* Robertson GM (eds), Chicago Medical Book Co.
- Kranzler H.R., Kadden R.M., Babor T.F., et al., 1996. Validity of the SCID in substance abuse patients. *Addiction* 91, 859-868.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., Jr, Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 199–214.

- Kucharska-Pietura K, Mortimer A, Tylec A, et al, 2012. Social cognition and visual perception in schizophrenia inpatients treated with first-and second-generation antipsychotic drugs. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 6:14–20.
- Kucharska-Pietura, K., David, A.S., Masiak, M., Phillips, M.L., 2005. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 523–528.
- Kumra, S., Thaden, E., DeThomas, C., Kranzler, H., 2005. Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and Schizoaffective disorder. *Schizophr. Res.* 73, 369–371.
- Kurtz, M.M., Richardson, C.L., 2012. Social cognitive training for schizophrenia: a metaanalytic investigation of controlled research. *Schizophr. Bull.* 38.5, 1092–1104.
- Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M., 1996. Human catechol-Omethyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6, 243-250.
- Lader M, 2000: Rating Scales in Schizophrenia: A Review of their usefulness for assessing atypical antipsychotics. *CNS Drugs*, 14(1):23-32(10).
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, et al., 2005. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 112(2):141–148.
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, et al., 2005. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 112(2):141–148.
- Lamelle, M., Abi-Dargham, A., 2000. Dopamine in the history of the schizophrenic brain: recent contributions of brain-imaging studies. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2, 359–372.
- Laucht M., Blomeyer D., Buchmann A.F., Treutlein J., Schmidt M.H., Esser G., et al., 2012. Catechol-Omethyltransferase Val158Met genotype, parenting practices and adolescent alcohol use: testing the differential susceptibility hypothesis. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 53, 351–359.
- Lawrie, S.M., Whalley, H.C., Abukmeil, S.S., et al., 2001. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 49, 811-823.
- Laws, K. R., 1999. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: General intellectual deficit in disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 1–30.
- Lee TY, Hong SB, Shin NY, Kwon JS, 2015. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 164(1-3):28-34.
- Lee, J., Park, S., 2005. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 599–611.
- Lee, K.H., Farrow, T.F.D., Spence, S.A., Woodruff, P.W.R., 2004. Social cognition, brain networks, and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34, 391-400.
- Lee, T.Y., Shin, Y.S., Shin, N.Y., Kim, S.N., Jang, J.H., Kang, D.-H., Kwon, J.S., 2014. Neurocognitive function as a possible marker for remission from clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 153, 48–53.
- Leeson, V.C., Robbins, T.W., Matheson, E., Hutton, S.B., Ron, M.A., Barnes, T.R., Joyce, E.M., 2009. Discrimination learning, Reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol. Psychiatry* 66:586–593.
- Leppänen JM, Niehaus DJ, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R, 2008. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophr Res.* 99(1-3):270-3.
- Lesh, T.A., Niendam, T.A., Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2011. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36, 316-338.
- Leung, W.W., Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2008. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 14, 479-488.

- Lev-Ran S, Segev A, Braw Y, Levkovitz Y, 2012. Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *Eur Psychiatry* 27(5):365-8.
- Levaux, M.N., Potvin, S., Sepehry, A.A., Sablier, J., Mendrek, A., Stip, E., 2007. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *Eur. Psychiatry* 22, 104–115.
- Li H, Chan RC, McAlonan GM, Gong QY, 2009. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull.* 36(5): 1029–1039.
- Li T., Chen C.K., Hu X., Ball D., Lin S.K., Chen W., et al., 2004. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am. J. Med. Genet.* 129, 120-124.
- Li, W. et al., 2007. Specific developmental disruption of disrupted-in-schizophrenia-1 function results in schizophrenia-related phenotypes in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 18280–18285.
- Lichtenstein, P., Björk, C., Hultman, C.M., Scolnick, E., Sklar, P., Sullivan, P.F., 2006. Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish national cohort. *Psychol. Med.* 36, 1417–1425.
- Lichtenstein, P., Yip, B.H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., Hultman, C.M., 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373, 234–239.
- Little PF, Morris DL, 1991. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, 158:340-5.
- Lieberman, J.A., Kane, J.M., Alvir, J., 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 91, 415–433.
- Lindenmayer JP, Kay SR, Friedman C, 1986: Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up. *Compr. Psychiatry*, 27:276-286.
- Linszen D, van Amelsvoort T., 2007. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Curr Opin Psychiatry*, 20(2):116-20.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME, 1994. Cannabis abuse and the course of recent onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51:273–279.
- Liraud, F., Verdoux, H., 2002. Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *Encephale* 28, 160–168.
- Liu KC, Chan RC, Chan KK, Tang JY, Chiu CP, Lam MM, Chan SK, Wong GH, Hui CL, Chen EY, 2011. Executive function in first-episode schizophrenia: a three-year longitudinal study of an ecologically valid test. *Schizophr Res.* 126(1-3):87-92.
- Lobbestael, J., Leurgans, M., Arntz, A., 2011. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin. Psychol. Psychother.* 18, 75–79.
- Løberg, E.-M., Hugdahl, K., 2009. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 53.
- Loughland CM, Williams LM, Gordon E, 2002. Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophr Res.* 55(1-2):159-70.
- Lundstrom K., Tenhunen J., Tilgmann C., Karhunen T., Panula P., Ulmanen I., 1995. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta* 1251, 1-10.
- Lysaker P., Bell M., Beam-Goulet J., Milstein R., 1993. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J. Nerv.s Ment. Des.* 182, 109-112.
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman, D., Susser, E.S., 2001. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 361–367.
- Malone, D.T., Hill, M.N., Rubino, T., 2010. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br. J. Pharmacol.* 160, 511–522.

- Mandal, M.K., Pandey, R., Prasad, A.B., 1998. Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 24, 399–412.
- Manning V, Betteridge S, Wanigaratne S, Best D, Strang J, Gossop M., 2009. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. *Schizophr Res.* 114(1-3):98-104.
- Mannisto P.T., Kaakkola S., 1999. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 51, 593-628.
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., Allebeck, P., 2012. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol. Med.* 42, 1321–1328.
- Margolese, H.C., Malchy, L., Negrete, J.C., Tempier, R., Gill, K., 2004. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr. Res.* 67, 157–166.
- Martin C.S., Pollock N.K., Bukstein O.G., Lynch K.G., 2000. Inter-rater reliability of the SCID alcohol and substance use disorders section among adolescents. *Drug Alcohol Depend* 59, 173-176.
- Martin, F., Baudouin, J.-Y., Tiberghien, G., Franck, N., 2005. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 134, 43–53.
- Marwick, K., Hall, J., 2008. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br. Med. Bull.* 88, 43–58.
- Mata I, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Ramírez-Bonilla M, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B, 2008. Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychol Med.* 38(9):1257-66.
- Mata I, Perez-Iglesias R., Pelayo-Teran J.M., Rodríguez-Sanchez J.M., Gonzalez-Blanch C., Carrasco-Marin E., Vazquez-Barquero J.L. & Crespo-Facorro B., 2008. Lack of influence of COMT Val158Met genotype on cognition in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr. Res.* 102, 206-209.
- Mathalon, D.H., Pfefferbaum, A., Lim, K.O., Rosenbloom, M.J., Sullivan, E.V., 2003. Compounded brain volume deficits in schizophrenia alcoholism comorbidity. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 245–252.
- McCarley, R.W., Wible, C.G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J.J., Fischer, I.A., Shenton, M.E., 1999. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 45, 1099–1119.
- McCleery, A., Addington, J., Addington, D., 2006. Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophr. Res.* 88, 187–191.
- McDowell CL, Harrison DW, Demaree HA, 1994. Is the right hemisphere decline in the perception of emotion a function of aging? *Int J Neurosci.* 79:1–11.
- McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J., Clair, A., 1997. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Research* 26, 127–137.
- McGrath, J.J., 2006. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr. Bull.* 32, 195–197.
- McGurk SR, Mueser KT, 2003. Cognitive functioning and employment in severe mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 191(12):789-98.
- McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT, 2007. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164(12):1791-802.
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., Harvey, P. D., LaPuglia, R., Marder, J., 2003. Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatric Services*, 54, 1129-1135.
- McIntosh A.M., Baig B.J., Hall J., Job D., Whalley H.C., Lymer G.K., Moorhead T.W., Owens D.G., Miller P., Porteous D., Lawrie S.M. & Johnstone E.C., 2007. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry.* 61, 1127-1134.

- Mehta, U.M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., Eack, S.M., Keshavan, M.S., 2013. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: A systematic review. *Schizophr. Res.* 148, 3-11.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE, 2012. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(40):E2657-64.
- Meijer, J.H., Dekker, N., Koeter, M.W., Quee, P.J., van Beveren, N.J.M., Meijer, C.J., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, 2012. Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychol. Med.* 42, 705–716.
- Melinder MR, Barch DM, 2003. The influence of a working memory load manipulation on language production in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 29(3):473-85.
- Meltzer, H.Y., McGurk, S.R., 1999. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 233-255.
- Merten, J., 2005. Culture, gender, and the recognition of the basic emotions. *Psychologia* 48, 306–316.
- Meyer MB, Kurtz MM, 2009. Elementary neurocognitive function, facial affect recognition and social-skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 110, 173–179.
- Meyer-Lindenberg A., Kohn P.D., Kolachana B. et al., 2005. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat. Neurosci.* 8, 594–596.
- Mier D., Kirsch P. and Meyer-Lindenberg A., 2010. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: A meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 15, 918–927.
- Mishkin, M., Appenzeller, T., 1987. The anatomy of memory. *Sci. Am.* 256, 80–89.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D., 2000. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.
- Molero .P, Ortuo F., Zalacain M. & Patio-García A., 2007. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics J.* 7, 418-426.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370 (9584), 319–328.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Hutchinson, G., Craig, T., Morgan, K., Dazzan, P., Boydell, J., Doody, G.A., Jones, P.B., Murray, R.M., Leff, J., Fearon, P., 2008. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol. Med.* 38, 1701–1715.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., Morgan, K., Dazzan, P., Doody, G.A., Jones, P., Murray, R., Fearon, P., 2007. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a casecontrol study. *Psychol. Med.* 37, 495–503.
- Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT, 1988. Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 14(1):67-83.
- Mortensen, P.B., 2001. [Why is the risk of schizophrenia greater in cities than in the country?]. *Ugeskr. Laeger* 163, 4717–4720.
- Mueser K.T., Drake R.E., Wallach M.A., 1998. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav.* 23(6):717-34.
- Munafo M.R., Flint J., 2009. Replication and heterogeneity ingene x environment interaction studies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 727–729.
- Mura, G., Petretto, D.R., Bhat, K.M., Carta, M.G., 2012. Schizophrenia: from Epidemiology to Rehabilitation. *Clin. Pr. Epidemiol. Ment. Heal. Cp Emh* 8, 52–66.

- Murray, G.K., Cheng, F., Clark, L., Barnett, J.H., Blackwell, A.D., Fletcher, P.C., et al., 2008. Reinforcement and reversal learning in first-episode psychosis. *Schizophr. Bull.* 34, 848–855.
- Murray, R. M., Lewis, S. W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295, 681–682.
- Murray, R.M., Jones, P., O’Callaghan, E., 1991. Fetal brain development and later schizophrenia. *Ciba Found. Symp.* 156, 155–170.
- Nakata, K. et al., 2009. DISC1 splice variants are upregulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 15873–15878.
- Nedic G., Nikolac M., Sviglin K.N., Muck-Seler D., Borovecki F., Pivac N., 2011. Association study of a functional catechol-Omethyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 377–388.
- Negrete J.C., Knapp W.P., Douglas D.E., Smith W.B., 1986. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol. Med.* 16, 515-520.
- Nelson, A.L., Combs, D.R., Penn, D.L., Basso, M.R., 2007. Subtypes of social perception deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 94, 139–147.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., et al., 1998. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a metaanalytic study. *Archives of General Psychiatry*, 55,433-440.
- Neuhaus A.H., Opgen-rhein C., Urbanek C., Hahn E., Ta T.M.T., Seidelsohn M., Strathmann S., Kley F., Wieseke N., Sander T., Dettling M., 2009. COMT Val(158)Met polymorphism is associated with cognitive flexibility in a signal discrimination task in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 42, 141-144.
- Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH, 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J Psychiatr Res* 35:119-125.
- Niwa, M. et al., 2010. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron* 65, 480–489.
- Nixon, S.J., Hallford, G.H., Tivis, R.D., 1996. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients. *Psychiatry Res.* 64, 35–45.
- Noël X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, De Mol J, Kornreich C, Pelc I, Verbanck P., 2001. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 58(12):1152-8.
- Nordgaard J., Revsbech R., Sæbye D., Parnas J., 2012. Assessing the diagnostic validity of a structured psychiatric interview in a first-admission hospital sample. *World Psychiatry* 11, 181-185.
- Norton D, McBain R, Holt DJ, Ongur D, Chen Y, 2009. Association of impaired facial affect recognition with basic facial and visual processing deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65(12):1094-8.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK, 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 72:29–39.
- Nuechterlein KH: Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: Steinhaeur SR, Gruzelier JH, Zubin J (ed) *Handbook of schizophrenia: Neuropsychology psychophysiology and information processing.* Elsevier, Amsterdam, 1991.
- Oie M, Rund BR, 1999: Neuropsychological deficit in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1216-1222.
- Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC, 2011. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 62:1138–1145.
- Olfson M., Mechanic D., Hansell S., Boyer C.A., Walkup J., Weiden P.J., 2000. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 51, 216-222.

- Omidvar M., Stolk L., Uitterlinden A.G., Hofman A., Van Duijn C.M., Tiemeier H., 2009. The effect of catechol-O-methyltransferase Met/Val functional polymorphism on smoking cessation: retrospective and prospective analyses in a cohort study. *Pharmacogenet. Genomics* 19, 45-51.
- Oosterhuis B.E., LaForge K.S., Proudnikov D., Ho A., Nielsen D.A., Gianotti R., Barral S., Gordon D., Leal S.M., Ott J., Kreek M.J., 2008. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants: possible association of the Val158Met variant with opiate addiction in Hispanic women. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 793-798.
- Opler, L.A., Caton, C.L., Shrout, P., Dominguez, B., Kass, F.I., 1994. Symptom profiles and homelessness in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 174–178.
- Ordovas J.M., Corella D., Demissie S., Cupples L.A., Couture P., Coltell O., et al., 2002. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism. *Circulation* 106, 2315–2321.
- Oroszi G., Goldman D., 2004. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics* 5, 1037-1048.
- Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D.L., Epstein, C., 1997. Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res. World* 21, 65–75.
- Otto, T., Eichenbaum, H., 1992. Toward a comprehensive account of hippocampal function: Studies of olfactory learning permit an integration of data across multiple levels of neurobiological analysis. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory*. New York: Guilford Press.
- Overall J., Gorham D., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10, 799 -812.
- Owen, A.M., Roberts, A.C., Polkey, C.E., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 1991. Extradimensional versus intradimensional set shifting performance following frontal lobe excision, temporal lobe excision or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 29, 993–1006.
- Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A., Craddock, N., 2011. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 198, 173–175.
- Palmer, B. W., & Heaton, R. K., 2000. Executive dysfunction in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD (Eds.), *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., et al. 1997. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11, 437–446.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K., 2009. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.* 19, 365-384.
- Pantelis C, Harvey CA, Plant G, Fossey E, Maruff P, Stuart GW, Brewer WJ, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR, 2004. Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychol Med.* 34(4):693-703.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., et al., 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361, 281-288.
- Papaleo F., Burdick M.C., Callicott J.H., Weinberger D.R., 2014. Epistatic interaction between COMT and DTNBP1 modulates prefrontal function in mice and in humans. *Mol Psychiatry* 19, 311-316.
- Papaleo, F., Crawley, J.N., Song, J., Lipska, B.K., Pickel, J., Weinberger, D.R., Chen, J., 2008. Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice. *J. Neurosci.* 28, 8709–8723.
- Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS, 1995: Spatial working memory deficit in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 52, 821-828.
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., et al., 1995. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 88–99.

- Paus, T., Keshavan, M. & Giedd, J.N., 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Rev. Neurosci.* 9, 947–957.
- Pedersen, C.B., Mortensen, P.B., 2001. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 1039–1046.
- Pencer, A., Addington, J., 2003. Substance use and cognition in early psychosis. *J. Psychiatry Neurosci.* 8, 48–54.
- Penk, W.E., Flannery, R.B., Jr, Irvin, E., Geller, J., Fisher, W., Hanson, M.A., 2000. Characteristics of substance-abusing persons with schizophrenia: the paradox of the dually diagnosed. *J. Addict. Dis.* 19, 23–30.
- Penn, D.L., Combs, D.R., Ritchie, M., Francis, J., Cassisi, J., Morris, S., & Townsend, M., 2000. Emotion recognition in schizophrenia: Further investigation of generalized versus specific deficit models. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 512-516.
- Penn, D.L., Corrigan, P.W., Bentall, R.P., Racenstein, J.M., & Newman, L., 1997. Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 121(1), 114-132.
- Penn, D.L., Sanna, L.J., Roberts, D.L., 2008. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr. Bull.* 34, 408–411.
- Penn, D.L., Spaulding, W., Reed, D., Sullivan, M. , 1996. The relationship of social cognition to ward behavior in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20(3), 327-335.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., Lönnqvist, J., 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 19–28.
- Peralta V, Cuesta MJ, 1992. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* 85:127–130.
- Peralta V, Cuesta MJ, 1994: Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 53:31-40.
- Phan, K.L., Angstadt, M., Golden, J., Onyewuenyi, I., Popovska, A., de Wit, H., 2008. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *J. Neurosci.* 28 (10), 2313–2319.
- Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., Liberzon, I., 2002. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16, 331–348.
- Phillips, L.K., Seidman, L.J., 2008. Emotion processing in persons at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34, 888–903.
- Phillips, M.L., 2003. Understanding the neurobiology of emotion perception: Implications for psychiatry. *British Journal of Psychiatry*, 182, 190-192.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R.D., 2003. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.
- Phillips, M.L., Williams, L., Senior, C., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Andrew, C., Williams, S.C., David, A.S., 1999. A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Res.* 92, 11–31.
- Pijnenborg, G.H.M., Withaar, F.K., Evans, J.J., Van den Bosch, R.J., Timmerman, M.E., Brouwer, W.H., 2009. The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 239–247.
- Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Graham KA, Siegel M, 2007. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: a comparison of individuals "at-risk" for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cogn Neuropsychiatry* 12(3):198-212.
- Pinkham AE, Sasson NJ, Calkins ME, et al, 2008. The other-race effect in face processing among African-American and Caucasian individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 165:639–645.

- Pinkham, A.E., 2014. Social cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 75, Suppl 2:14-9.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 143, 167–178.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., Perkins, D.O., Lieberman, J., 2003. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 815-824.
- Pitel, A.L., Beaulieu, H., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Quinette, P., Desgranges, B., Eustache, F., 2007. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholics early in abstinence. *Alcoholism* 31 (7):1169–1178.
- Platt B, Kamboj S, Morgan CJ, Curran HV, 2010. Processing dynamic facial affect in frequent cannabis-users: evidence of deficits in the speed of identifying emotional expressions. *Drug Alcohol Depend*. 112(1-2):27-32.
- Polgár P, Réthelyi JM, Bálint S, Komlósi S, Czobor P, Bitter I, 2010. Executive function in deficit schizophrenia: what do the dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test tell us? *Schizophr Res*. 122(1-3):85-93.
- Polymeropoulos M.H., Coon H., Byerley W., Gershon E.S., Goldin L., Crow T.J., et al., 1994. Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *Am. J. Med. Genet*. 54, 93-99.
- Poole, J.H., Tobias, F.C., Vinogradov, S., 2000. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol. Soc. Jins* 6, 649–658.
- Pope, H.G., Jr, Gruber, A.J., Yurgelun-Todd, D., 1995. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 38, 25–34.
- Portin P., Alanen Y.O., 1997. A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatr. Scand*. 95, 1-5.
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R.H., Lipp, O., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A., Stip, E., 2005. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn*. 59, 38–42.
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R.H., Lipp, O., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A., Stip, E., 2005. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn*. 59, 38–42.
- Potvin, S., Joyal, C.C., Pelletier, J., Stip, E., 2008. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr. Res*. 100, 242–251.
- Potvin, S., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Mensour, B., Stip, E., 2007. Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. *Soc. Neurosci*. 2, 106–116.
- Potvin, S., Stavro, K., Pelletier, J., 2012. Paradoxical cognitive capacities in dual diagnosis schizophrenia: The quest for explanatory factors. *Journal of Dual Diagnosis*, 8(1): 35-47.
- Pristach CA, Smith CM, 1990. Medication compliance and substance abuse among schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry*, 41(12):1345-8.
- Pulver A.E., Wolyniec P.S., Wagner M.G., Moorman C.C., McGrath J.A., 1989. An epidemiologic investigation of alcohol-dependent schizophrenics. *Acta Psychiatr. Scand*. 79, 603-612.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E et al., 2003. Right lateral fusiform gyrus dysfunction during facial information processing in schizophrenia. *Biol Psychiatr*, 53, 1099–1112.
- Rabin, R.A., Zakzanis, K.K., George, T.P., 2011. The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res*. 128, 111– 116.
- Rahman, S., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rogers, R.D., Robbins, T.W., 1999. Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, 122 (Pt8), 1469–1493.
- Rajkowska, G., Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 215–224.

- Rajkowska, G., Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 215–224.
- Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos ML, 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 25:1904–1913.
- Ranganathan M, D'Souza DC, 2006. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacol.* 188:425–444.
- Ratti, M.T., Bo, P., Giardini, A., Soragna, D., 2002. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol. Scand.* 105: 276–281.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *J. Am. Med. Assoc.* 264, 2511–2518.
- Reichenberg A, Harvey PD, 2007. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 133:833–858.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E., Murray, R.M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2010. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am. J. Psychiatry* 167, 160–169.
- Reitan, R. M., Wolfson, D., 1994. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology Review*, 4, 161–198.
- Rempfer, M.V., Hamera, E.K., Brown, C.E., Cromwell, R.L., 2003. The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 117, 103–112.
- Ringen PA, Melle I, Birkenaes AB, et al., 2008. The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand.* 118:297–304.
- Robbins, T. W., 1990. The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 16, 391–402.
- Roberts, A.C., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 1988. The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and nonhuman primates. *Q. J. Exp. Psychol. B* 40, 321–341.
- Rodriguez-Jimenez R, Bagny A, Martinez-Gras I, Ponce G, Sanchez-Morla EM, Aragües M, Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Santos JL, Palomo T; PARG, 2010. Executive function in schizophrenia: influence of substance use disorder history. *Schizophr Res.* 118(1-3):34-40.
- Rodríguez-Sánchez, J.M., Ayesa-Arriola, R., Mata, I., Moreno-Calle, T., Perez- Iglesias, R., González-Blanch, C., Periañez, J.A., Vazquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2010. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 124, 142–151.
- Rompala, G.R., Zsiros, V., Zhang, S., Kolata, S.M., Nakazawa, K., 2013. Contribution of NMDA Receptor Hypofunction in Prefrontal and Cortical Excitatory Neurons to Schizophrenia-Like Phenotypes. *Plos One* 8, e61278.
- Roser, P., Lissek, S., Tegenthoff, M., Nicolas, V., Juckel, G., Brüne, M., 2012. Alterations of theory of mind network activation in chronic cannabis users. *Schizophr. Res.* 139, 19–26.
- Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, Gutiérrez B, Pintor A, Cervilla J, 2009. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res.* 107(2-3):158-64.
- Rujescu, D., et al., 2009. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 18, 988–996.
- Rutter M., Moffitt T.E., Caspi A., 2006. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 47, 226–261.

- Sachs G, Steger-Wuchse D, Kryspin-Exner I, Gur RC, Katschnig H, 2004. Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 68(1):27-35.
- Salem JE, Kring AM, Kerr SL, 1996. More evidence for generalized poor performance in facial emotion perception in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 105(3):480-3.
- Sánchez-Torres, A.M., Basterra, V., Rosa, A., Fañanás, L., Zarzuela, A., Ibáñez, B., Peralta, V., Cuesta, M.J., 2013. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263:643–653.
- Sanchez-Villegas A., Schlatter J., Ortuno F., Lahortiga F., Pla J., Benito S., Martinez-Gonzalez M.A., 2008. Validity of a self-reported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). *BMC Psychiatry* 8, 43. doi: 10.1186/1471-244X-8-43.
- Santor, D.A., Ascher-Svanum, H., Lindenmayer, J.-P., Obenchain, R.L., 2007. Item response analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Bmc Psychiatry* 7, 66.
- Santor, D.A., Ascher-Svanum, H., Lindenmayer, J.-P., Obenchain, R.L., 2007. Item response analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Bmc Psychiatry* 7, 66.
- Sarne Y, Mechoulam R, 2005. Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4:677–684.
- Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW, 2013. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull.* 39(5):979-92.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P, 1991. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C., 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 124–131.
- Schellekens A.F., Franke B., Ellenbroek B., Cools A., de Jong C.A., Buitelaar J.K., et al., 2013. COMT Val158Met modulates the effect of childhood adverse experiences on the risk of alcohol dependence. *Addict. Biol.* 18, 344–356.
- Scheller-Gilkey, G., Lewine, R.R.J., Caudle, J., Brown, F.W., 1999. Schizophrenia, substance use, and brain morphology. *Schizophr. Res.* 35, 113–120.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014. Biological insights from 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature* 511, 421-427.
- Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V, 2011. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull.* 37Suppl 2:S41-54.
- Schneider, F., Gur, R.C., Gur, R.E., Shtasel, D.L., 1995. Emotional processing in schizophrenia: Neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 17, 67-75.
- Schneier FR, Siris SG, 1987. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 175:641–652.
- Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E, 2009. The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 205(1):45-52.
- Scholes KE, Martin-Iverson MT, 2010. Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 40(10):1635-46.
- Scholten MR, Aleman A, Montagne B, Kahn RS, 2005. Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophr Res.* 78(1):61-7.
- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D., Lewis, G., Thompson, A., Zammit, S., Duffy, L., Salvi, G., Harrison, G., 2009. Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 527–536.

- Segev A, Lev-Ran S., 2012. Neurocognitive functioning and cannabis use in schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 18(32):4999-5007.
- Seidman, L.J., Pepple, J.R., Faraone, S.V., Kremen, W.S., Cassens, G., McCarley, R.W., Tsuang, M.T., 1991. Wisconsin Card Sorting Test performance over time in schizophrenia: preliminary evidence from clinical follow-up and neuroleptic reduction studies. *Schizophrenia Research* 5, 233– 242.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM, 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol.* 19:187.
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., 2006. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 163, 448–454.
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D.L., Marder, S.R., Green, M.F., 2007. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 90, 316–324.
- Serper, M.R., Bergman, A., Copersino, M.L., Chou, J.C.Y., Richarme, D., Cancro, R., 2000a. Learning and memory impairment in cocaine dependent and comorbid schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 93, 21–32.
- Serper, M.R., Copersino, M.L., Richarme, D., Vadhan, N., Cancro, R., 2000b. Neurocognitive functioning in recently abstinent, cocaine abusing schizophrenic patients. *J. Subst. Abuse* 11, 205–213.
- Sevy, S., Burdick, K.E., Visweswarajah, H., Abdelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E., Bechara, A., 2007. Iowa Gambling Task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and cooccurring cannabis use disorders. *Schizophr. Res.* 92, 74–84.
- Sevy, S., Kay, S.R., Opler, L., van Praag, H.M., 1990. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 178, 642–648.
- Shallice, T., Burgess, P. W., 1991. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727–741.
- Shallice, T., Burgess, P., 1998. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Eds.), *The prefrontal cortex: Executive and cognitive function*. New York: Oxford University Press.
- Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M et al., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 49, 1–52.
- Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Pollak, S.D., LeMay, M., Wible, C.G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M., 1992. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N. Engl. J. Med.* 327, 604–612.
- Shi, L., Fatemi, S.H., Sidwell, R.W., Patterson, P.H., 2003. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 297–302.
- Silver H, Shlomo N, Turner T, Gur RC, 2002. Perception of happy and sad facial expressions in chronic schizophrenia: evidence for two evaluative systems. *Schizophr Res.* 55(1-2):171-7.
- Silverstein, M.L., Mavroleftheros, G., Close, D., 2002. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 28, 157–165.
- Singh MM, Kay SR, 1975: A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benzotropine in schizophrenia: theoretical implication for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*, 43:103-113.
- Skre I, Onstad S, Torgersen S et al., 1991. High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatr. Scand.* 84:167-73.
- Skre I., Onstad S., Torgersen S., Kringlen E., 1991. High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatr. Scand.* 84, 167-173.
- Smith J., Hucker S., 1994. Schizophrenia and substance abuse. *Br. J. Psych.* 165, 13-21.

- Snitz BE, Macdonald III AW, Carter CS., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull.* 32(1):179-94.
- Sokya M., 2000. Alcoholism and Schizophrenia. *Addiction* 95, 1613-1618.
- Solowij N, Michie PT, 2007. Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.* 32(1):30–52.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al., 2002. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287:1123–1131.
- Soyka, M., Albus, M., Immler, B., Kathmann, N., Hippus, H., 2001. Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics—are there differences? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 251, 232–238.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B., Gibbon, M., First, M.B., 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 624–629.
- Sprenghelmeyer, R., Young, A.W., Calder, A.J., Karnat, A., Lange, H.W., Hömberg, V., Perrett, D.I. and Rowland, D., 1996. Loss of disgust: perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119, 1647–1665.
- Sprenghelmeyer, R., Young, A.W., Pundt, I., Sprenghelmeyer, A., Calder, A.J., Berrios, G., Winkel, R., Vollmoeller, W., Kuhn, W., Sartory, G., Przuntek, H., 1997. Disgust implicated in obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, B264, 1767–1773.
- Stilo, S.A., Murray, R.M., 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 305–315.
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., White, C., 2005. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr. Res.* 75, 135–137.
- Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C., 2005. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res.* 75(1):135–137.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, 2006. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 3rd edn. Oxford University Press, New York.
- Strauss, J.S., Kokes, R.F., Carpenter, W.T., Jr., Ritzier, B.A. The course of schizophrenia as a developmental process. In: Wynne, L.C., Cromwell, R.L., Matthysse, S., 1978 eds. *The Nature of Schizophrenia: New Approaches to Research and Treatment*. New York: John Wiley & Sons, 1978. pp. 617-630.
- Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., Lachman H.M., 1997. Analysis of a functional catechol-O methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res.* 69, 71– 77.
- Strous R.D., Nolan K.A., Lapidus R., Diaz L., Saito T., Lachman H.M., 2003. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 120, 29–34.
- Stumpfenhorst K., Käenmäki M., Harrison P.J., et al., 2012. Catechol-Omethyltransferase (COMT) inhibition and D-9-tetrahydrocannabinol (THC) have interactive effects on dopamine levels in the nucleus accumbens. *J. Psychopharm* 26, 64.
- Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S, 2011. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One* 6(10):e25322.
- Suk Kyoong A, Soo Jung L, Choong Heon L, Hyun Sang C, Pil Goo L, Chang-il L, et al., 2003. Reduced P3 amplitudes by negative facial emotional photographs in schizophrenia. *Schizophr Res* 46:125-35.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1187–1192.
- Swartz M.S., Swanson J.W., Hiday V.A., Borum R., Wagner R., Burns B.J., 1998. Taking the wrong drugs: the role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Coc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 33, 75-80.

- Tan, W. et al., 2007. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *J. Biol. Chem.* 282, 24343–24351.
- Teuber, H.L., 1972. Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32, 615–656.
- Thoma P, Wiebel B, Daum I., 2007. Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Schizophr Res.* 92(1-3):168-80.
- Thomson G., Esposito M.S., 1999. The genetics of complex diseases. *Trends Cell. Biol.* 9, 17-20.
- Tiihonen J., Hallikainen T., Lachman H., Saito T., Volavka J., Kauhanen J., Salonen J.T., Ryyanen O.P., Koulu M., Karvonen M.K., Pohjalainen T., Syvalahti E., Hietala J., 1999. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol. Psychiatry* 4, 286-289.
- Toomey R, Seidman LJ, Lyons MJ, Faraone SV, Tsuang MT, 1999. Poor perception of nonverbal social-emotional cues in relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 40(2):121-30.
- Torrey, E.F., Peterson, M.R., 1974. Schizophrenia and the limbic system. *Lancet* 2, 942–946.
- Tracy JI, Josiassen RC, Bellack AS, 1995. Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 15(2), 67-97.
- Trick L, Kempton MJ, Williams SC, Duka T., 2014. Impaired fear recognition and attentional set-shifting is associated with brain structural changes in alcoholic patients. *Addict Biol.* 19(6):1041-54.
- Tseng HH, Chen SH, Liu CM, Howes O, Huang YL, Hsieh MH, Liu CC, Shan JC, Lin YT, Hwu HG, 2013. Facial and prosodic emotion recognition deficits associate with specific clusters of psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS One* 20;8(6):e66571.
- Tsoi DT, Lee KH, Khokhar WA, Mir NU, Swalli JS, Gee KA, Pluck G, Woodruff PW, 2008. Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophr Res.* 99(1-3):263-9.
- Tsuang M.T., Winokur G., Crowe R.R., 1980. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br. J. Psychiatry* 137, 497-504.
- Tunbridge E.M., Harrison P.G., Weinberger D.R., 2009. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val(158)Met and beyond. *Biol. Psychiatry* 60, 141-151.
- Tyson PJ, Laws KR, Roberts KH, Mortimer AM, 2004a. Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30;129(3):229-39.
- Urbanoski, K.A., Cairney, J., Adlaf, E., Rush, B., 2007. Substance abuse and quality of life among severely mentally ill consumers: a longitudinal modelling analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 42, 810–818.
- Vallada H.P., Gill M., Sham P., Lim L.C., Nanko S., Asherson P., et al., 1995. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 60, 139-146.
- Van't Wout M, Aleman A, Kessels RP, Cahn W, de Haan EH, Kahn RS, 2007. Exploring the nature of facial affect processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 150(3):227-35.
- Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT, 1997. Temperament and substance abuse in schizophrenia: is there a relationship? *J Nerv Ment Dis.* 185(5):283-8.
- Van Den Oord E.J., Rujescu D., Robles J.R., Giegling I., Birrell C., Bukszar J., Murrelle L., Moller H.J., Middleton L., Muglia P., 2006. Factor structure and external validity of the PANSS revisited. *Schizophr. Res.* 82, 213-223.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Seron, X., 1992. Selective impairment of the “central executive” component of working memory: A single case study. *Cognitive Neuropsychology*, 9, 301–326.

- Vandenbergh D.J., Rodriguez L.A., Miller I.T., Uhl G.R., Lachman H.M., 1997. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am. J. Med. Genet.* 74, 439-442.
- Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Jonsdottir H, Ringen PA, Andreassen OA, 2008. Emotion perception and learning: potential mediators between neurocognition and social problem-solving in schizophrenia? *Journal of the International Neuropsychological Society* 14, 279–288.
- Vaskinn A, Sundet K, Hultman CM, Friis S, Andreassen OA, 2009. Social problem-solving in high-functioning schizophrenia: specific deficits in sending skills. *Psychiatry Research* 165, 215–223.
- Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW, 2004. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research* 128, 155–165.
- Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC, 2000. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis.* 188(8):518-24.
- Ventura J, Liberman RP, Green MF et al., 1998. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCIDI/P). *Psychiatry Res.* 79:163-73.
- Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. 2013b. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res.* 151(1-3):78-84.
- Ventura J, Liberman R.P., Green M.F., Shaner A., Mintz J., 1998. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P). *Psychiatry Res.* 79, 163-173.
- Verdejo-Garcia A., Fagundo A.B., Cuenca A., et al., 2013. COMT val-158met and 5-HTTLPR genetic polymorphisms moderate executive control in cannabis users. *Neuropsychopharmacology* 38, 1598–1606.
- Verdejo-Garcia, A.J., Lopez-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F., Perez-Garcia, M., 2005. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict. Behav.* 30, 89–101.
- Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH, 2003. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse*, 49(1):61–66.
- Vinkers C.H., Van Gastel W.A., Schubart C.D., et al., 2013. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val(1)(5)(8)Met polymorphism. *Schizophr. Res.* 150, 303–311.
- Vita A., De Peri L., Silenzi C., Dieci M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82, 75-88.
- Vita, A., Bressi, S., Perani, D., Invernizzi, G., Giobbio, G.M., Dieci, M., Garbarini, M., Del Sole, A., Fazio, F., 1995. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 152, 876–882.
- Walsh, T. et al., 2008. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 320, 539–543.
- Waltherer, E.J., Jones, N.T., Johnson, E.R., Penn, D.L., 2005. Utility of social cognition and insight in the prediction of inpatient violence among individuals with a severe mental illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 193, 609–618.
- Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E., 2001. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 825-844.
- Weinberger DR. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds). *The Neurology of Schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier, 1986:387-405.
- Weinberger, D.R., 1987. Implication of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660-669.
- Weinberger, D.R., Marengo, S., 2003. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*, second edn. Oxford: Blackwell Publishing, 326–348.

- Weinshilboum R.M. & Raymond F.A., 1977. Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *Am. J. Hum. Genet.* 29, 125-135.
- Weiss EM, Kohler CG, Brensinger CM, et al., 2007 Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 22:116–122.
- Welch KA, McIntosh AM, Job DE, Whalley HC, Moorhead TW, Hall J, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC, 2011. The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia. *Schizophr Bull.* 37(5):1066-76.
- Welch KA, McIntosh AM, Job DE, Whalley HC, Moorhead TW, Hall J, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC, 2011. The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia. *Schizophr Bull.* 37(5):1066-76.
- Weniger G, Lange C, Ruther E, Irle E, 2004. Differential impairments of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Res.* 128:135–146.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., Tulving, E., 1995. Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 525–536.
- Williams H.J., Owen M.J. & O'Donovan M.C., 2007. Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 33, 635-641.
- Williams J.B., Gibbon M., First M.B., Spitzer R.L., Davies M., Borus J., Howes M.J., Kane J., Pope H.G. Jr., Rounsaville B., et al., 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 49, 630-636.
- Winterer G., Weinberger D.R., 2004. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosci.* 27, 683-690.
- Wölwer, W., Combs, D.R., Frommann, N., Penn, D.L. Treatment approaches with a special focus on social cognition: overview and empirical results. In: Roder V, Medalia A (eds). *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients. Basic Concepts and Treatment. Key Issues Ment Health.* Basel, Karger, 2010, vol 177.
- Woodin M., Wang P.P., Aleman D., McDonald-Mc Ginn D., Zackai E., Moss E., 2001. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in Medicine* 3, 34-39.
- Yim D.S., Park S.K., Yoo K.Y., Yoon K.S., Chung H.H., Kang H.J., Ahn S.H., Noh D.Y., Choe K.J., Jang I.J., Shin S.G., Strickland P.T., Hirvonen A., Kang D. 2001. Relationship between the Val158Met polymorphism of catechol O-methyl transferase and breast cancer. *Pharmacogenetics and Genomics* 11, 279-286.
- Young, A.W., Perret, D., Calder, A.J., Sprengelmeyer, R., Ekman, P., 2002. *Facial Expression of Emotion - Stimuli and Tests (FEEST)*, Thames Valley Test Company. ed, Psychology Manual.
- Yücel, M., Bora, E., Lubman, D.I., Solowij, N., Brewer, W.J., Cotton, S.M., Conus, P., Takagi, M.J., Fornito, A., Wood, S.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2012. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first episode sample. *Schizophr. Bull.* 38, 316–330.
- Zaidel, D.W., Esiri, M.M., Harrison, P.J., 1997. The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol. Med.* 27, 703–713.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G, 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *BMJ* 325:1199.
- Zammit S., Moore T.H., Lingford-Hughes A., Barnes T.R., Jones P.B., Burke M., Lewis G., 2008. effects of cannabis use outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br. J. Psychiatry* 193, 357-363.
- Zammit S., Owen M.J., Evans J., et al., 2011. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br. J. Psychiatry* 199, 380–385.
- Zammit S., Wiles N., Lewis G., 2010. The study of gene-environment interactions in psychiatry: limited gains at a substantial cost? *Psychol. Med.* 40, 711–716.

Zanarini M.C., Skodol A.E., Bender D., Dolan R., Sanislow C., Schaefer E., Morey L.C., Grilo C.M., Shea M.T., McGlashan T.H., Gunderson J.G., 2000. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: reliability of axis I and II diagnoses. *J Personal Disord* Winter 14, 291-299.

Zanarini, M.C., Skodol, A.E., Bender, D., Dolan, R., Sanislow, C., Schaefer, E., Morey, L.C., Grilo, C.M., Shea, M.T., McGlashan, T.H., Gunderson, J.G., 2000. The Collaborative Longitudinal Personality Disorder Study: Reliability of axis I and II diagnoses. *Journal of Personality Disorders*, 14, 291–299.

Zisook, S., Heaton, R., Moranville, J., Kuck, J., Jernigan, T., Braff, D.L., 1992. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 149, 552–553.

Zubin J., Spring B., 1977. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 86, 103-126.

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento va al Prof. Massimo Clerici, per avermi offerto l'enorme possibilità di avvicinare gli affascinanti mondi della ricerca e della clinica, permettendomi di integrarli in un percorso di crescita unico.

Un enorme grazie al Dott. Giuseppe Carrà, per avermi affiancato e supportato in questo percorso, oltre ad averlo favorito in maniera decisiva.

Alla Prof.ssa Costanza Papagno, per l'aiuto nell'avvio del mio progetto di ricerca.

Al Dott. Francesco Papaleo, alla Dott.ssa Sara Sannino e a tutta l'équipe dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova per aver messo a disposizione le loro conoscenze ed i loro materiali per affrontare la parte dello studio relativa alla genetica.

Alla Dott.ssa Gabriella Nicolini e alla Dott.ssa Alessia Chiorazzi per la perfetta gestione delle decine di prelievi e per l'ospitalità in occasione delle nostre periodiche riunioni.

Alla Dott.ssa Cristina Crocamo, per il sostegno nelle analisi statistiche e per la sua immensa disponibilità.

Agli specializzandi ed ex-specializzandi che hanno partecipato a tutte le fasi dello studio: a Giulia e Jacopo, con i quali abbiamo iniziato; a Martina ed Aurora, che si sono unite al progetto con dedizione, così come Anna e Francesca, che hanno mostrato una coinvolgente passione nei confronti del progetto.

Al Dott. Roberto Nava per l'aiuto nell'arruolamento dei pazienti e per avermi dato la possibilità di mettere in pratica l'integrazione tra ricerca e clinica.

Al Dott. Emilio Fava per avermi offerto un prezioso modello nell'affrontare questa professione.

A tutti gli operatori del CPS di Besana in Brianza, che hanno collaborato in maniera fondamentale al mio progetto di ricerca, oltre che alla mia formazione professionale.

Ai miei pazienti, senza i quali non avrei mai saputo cosa vuol dire essere Psichiatra.

Ai miei genitori, a mia sorella ed ai miei suoceri.

A Pietro.

A Y.