

L'ESORDIO PSICOTICO. UNA PROCEDURA DI INTERVENTO PRECOCE E MULTIDISCIPLINARE

Sabrina Bisogno^o, Paola Falanga^o, Eleonora Scarpellini*

^o Psicoterapeuta Cognitivo-Comportamentale; ex allieva Scuola di Psicoterapia Cognitiva SPC Napoli

*Tutor docente Scuola di Psicoterapia Cognitiva SPC Ancona

Corrispondenza

Paola Falanga

E-mail: info@paolafalanga.it

Riassunto

Il buon esito del trattamento della psicosi all'esordio è da una parte legato alla tempestività dell'intervento, con conseguente riduzione della durata di psicosi non trattata (Duration of Untreated Psychosis, DUP), dall'altra alla qualità degli interventi terapeutici e psicosociali messi in atto nei primi 24 mesi. Nei primi 2-5 anni si può determinare l'evoluzione verso la cronicizzazione o verso la recovery.

C'è ampio consenso oggi circa la necessità di un intervento multidimensionale specifico ed immediato, la cui assenza influisce sulle ricadute e la cronicizzazione.

Più del 70% dei casi di psicosi franca sono preceduti da una fase in cui compaiono segnali di disagio e di difficoltà in un periodo di durata variabile in media tra 2 e 4 anni (Häfner et al. 1999). Gli interventi multidimensionali sono volti sia a prevenire la comparsa della franca psicosi che a mitigare l'effetto long-time dei sintomi negativi, cognitivi e più in generale a salvaguardare il funzionamento dell'individuo. Il lavoro presenta e sintetizza i punti chiave della possibile procedura di ingaggio e assessment rivolta ai pazienti all'esordio, basandosi sull'esperienza italiana di progetti capostipite che hanno posto l'accento sull'esigenza di dotare i servizi di un'équipe dedicata, competente, professionale e multidisciplinare.

Parole chiave: esordio psicotico, stato mentale a rischio, durata della psicosi non trattata, assessment

THE PSYCHOTIC ONSET. AN EARLY AND MULTIDISCIPLINARY INTERVENTION PROCEDURE

Abstract

The good outcome of the treatment of psychotic onset is related both to the promptness of the intervention – with a consequent reduction of the duration of the untreated psychosis (DUP), and to the quality of therapeutic and psychosocial interventions realized in the first 24 months. In the first 2-5 years the evolution toward chronicization or recovery can be determined.

Today there is a wide approval concerning the necessity of a specific multidisciplinary and immediate intervention; on the other side, the absence of intervention affects relapse and chronicization.

More than 70% of frank psychosis are preceded by a phase with signals of unease and difficulty, which lasts from 2 to 4 years (Häfner et al. 1999). Multidisciplinary interventions are aimed both at preventing

DOI: 10.36131/COGNCL20190205

SOTTOMESSO MARZO 2018, ACCETTATO MAGGIO 2019

frank psychosis and mitigating the long-time effect of negative symptoms; more in general, they are aimed at safeguarding the functioning of the individual.

The present work introduces and resumes the key points of the possible procedure of engagement and assessment for the patients in a state of psychotic onset; the key points are based on the Italian experience of leader projects which stressed the need of providing a specialized, skillful, professional and interdisciplinary unit with the right services.

Key words: first psychotic episode, at risk mental state, duration of untreated psychosis, assessment

Introduzione

La possibilità di intervenire precocemente e in modo intensivo è uno degli elementi considerati più rilevanti nell'influenzare l'esito del trattamento dei disturbi psichiatrici. Questo è vero in particolare per la categoria diagnostica relativa allo spettro della schizofrenia e dei disturbi psicotici (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5 2013), alla quale appartengono quadri particolarmente severi e complessi che rappresentano allo stato attuale una sfida per il clinico.

Dalle più recenti revisioni di letteratura (Souaiby et al. 2016) sappiamo che la durata di psicosi non trattata (DUP – Duration of Untreated Psychosis) risulta essere in media di due anni a causa di fattori molteplici, come la negazione della malattia da parte del paziente e della famiglia, il ritiro e l'isolamento sociale, la presenza di sintomi negativi. È stato dimostrato che una DUP breve è associata a sintomi negativi meno gravi sia a breve che a lungo termine, in particolare se inferiore a nove mesi.

La sfida cui il clinico è chiamato sembra dunque quella di fare presto e bene. Una risposta a questa necessità può consistere nell'elaborare programmi di intervento efficaci che possano intercettare i pazienti anche in condizioni sotto soglia e garantire una presa in carico tempestiva, specialistica e multidimensionale.

In questo contesto l'assessment ricopre un ruolo fondamentale, esso deve riguardare non solo l'identificazione dei sintomi e la loro pervasività ma anche il funzionamento e il ruolo sociale del soggetto, l'ambiente e le relazioni all'interno della famiglia, le risorse presenti nel contesto di vita, i fattori protettivi e quelli che potrebbero compromettere od ostacolare il buon esito del trattamento.

Per questo si rende necessario il coinvolgimento di più figure professionali, rendendo partecipi ove possibile i famigliari che avranno un ruolo attivo nell'intervento specie quando diretto alla psicoeducazione.

I soggetti all'esordio psicotico costituiscono un target con caratteristiche e bisogni specifici e articolati, per questo il servizio deve essere pensato *su misura* per loro. Per questo l'attenzione nei confronti dei soggetti a rischio e nelle prime fasi del disturbo è una priorità, i primi 2-5 anni dall'esordio rappresentano infatti un periodo critico che può fare la differenza tra la cronicizzazione e la recovery.

Gli interventi integrati per gli esordi psicotici appaiono promettenti e associati alla riduzione/remissione sintomatologica, al miglioramento della qualità della vita, del funzionamento sociale e cognitivo, alla riduzione della DUP, a bassi tassi di ricovero ospedaliero, ad un alto grado di soddisfazione verso il trattamento e ad una minor frequenza di comportamenti autolesivi (Ruggeri et al. 2013).

Tali interventi dovrebbero sempre più essere accompagnati da una valutazione della loro efficacia basata su metodologie rigorose per meglio comprendere gli effetti sull'esito e poter

condividere un *modus operandi* tra coloro che si occupano della presa in carico del soggetto all'esordio psicotico.

Il decorso psicotico

Secondo il modello “stress-vulnerabilità” (Zubin e Spring 1977; Strauss e Carpenter 1981; Neucheterlein 1987; Ciompi 1988; Perris 1989) l'esordio psicotico è il risultato di un meccanismo polifattoriale, ossia dell'interazione tra una vulnerabilità di base (es. corredo genetico, ambiente intrauterino, traumi alla nascita), fattori stressanti (es. eventi esperiti come indesiderabili, abuso di sostanze) e processi intrapsichici (modalità con cui un individuo comprende e reagisce all'ambiente).

Preti e Wilson (2011) affermano che la preesistente vulnerabilità determinerebbe un'anomala riorganizzazione sinaptica (fase della pubertà) che in condizioni ambientali “sfavorevoli” produrrebbe il precipitare dei sintomi e dunque il manifestarsi dell'esordio (età media di comparsa del disturbo compresa tra i 15 ed i 35 anni con un valore mediano dell'età di insorgenza pari a 22/23 anni).

La sintomatologia psicotica si sviluppa lentamente all'interno di un processo caratterizzato da fluttuazioni. Il decorso tendenzialmente comprende quattro fasi principali: premorbosa, prodromica, acuta e di remissione (Häfner et al. 2003).

La fase premorbosa è caratterizzata dalla sola presenza di fattori di rischio, in assenza di segni psicopatologici. La fase prodromica, altresì definita *Sindrome Psicotica Attenuata* – APS (*Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, quinta edizione - DSM 5), è caratterizzata da sintomi che non soddisfano i criteri per un esordio franco, in quanto meno severi e più transitori. Sostanzialmente i soggetti in fase prodromica presentano sintomi psicotici in forma attenuata, esorditi o peggiorati nell'ultimo anno, meno pervasivi e frequenti (non tutti i giorni) rispetto ai sintomi caratterizzanti un esordio. Altro fattore discriminante è che i soggetti in fase prodromica o psicotica attenuata presentano un giudizio di realtà relativamente intatto: per questo alle manifestazioni sintomatiche sono associati elevati e intensi livelli di angoscia. I soggetti che rispondono ai criteri per la APS sono identificati in letteratura come “stato mentale a rischio” (at risk mental states, ARMS - Yung e McGorry 1996).

La fase acuta è invece caratterizzata dall'esacerbazione dei sintomi positivi, quali deliri e allucinazioni. Nella fase di remissione vi può essere una completa recessione dei sintomi acuti, con un miglioramento del funzionamento psicosociale (*recovery*) oppure una remissione parziale, in entrambi i casi sono, però, possibili delle ricadute.

L'esperienza psicotica si pone, dunque, lungo un continuum ed è importante cogliere la continuità esistente tra i primi sintomi di malattia (aspecifici) e la manifestazione franca. L'individuazione precoce della “traiettoria” psicotica consente, se non di evitare la transizione verso l'esordio, sicuramente di moderarlo e ridurne l'impatto.

Ancor prima del prodromo o stato mentale a rischio o APS è possibile intercettare fasi precocissime di malattia attraverso l'individuazione di quelli che sono definiti “sintomi di base”. Huber (1998), Schultze-Lutter et al. (2010) parlano di *sintomi di base* che, presenti sia negli stadi precoci della malattia che nelle forme residuali, costituiscono quadri deficitari suscettibili di compenso in condizioni ambientali favorevoli. I sintomi di base sono esperienze soggettive anomale, non visibili dall'esterno e vissute con disagio, che fluttuano già anni prima della franca psicosi e che riguardano prevalentemente la sfera cognitivo-percettiva (disturbi del flusso di coscienza; ridotta tolleranza allo stress; difficoltà ad organizzare il pensiero; deficit

dell'interazione sociale, come ritiro sociale e riduzione dell'espressività emotiva). Queste esperienze sono approfondibili mediante lo Strumento di Valutazione per la Propensione alla Schizofrenia. Versione per bambini e adolescenti (Schultze-Lutter e Koch 2010).

Per l'individuazione dei sopracitati "stati mentali a rischio" esistono strumenti specifici come la Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS - Yung et al. 2005) o l'Intervista Strutturata per Sindromi Prodromiche (Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States – SIPS, McGlashan et al. 2001).

Si sottolinea, infine, che l'individuazione dei sintomi di base, condivisa con il clinico, diviene importante anche ad esordio avvenuto. La ricostruzione delle fasi precedenti l'esordio è un passaggio fondamentale, essa può avvenire retrospettivamente mediante il colloquio e consente di individuare quelle modificazioni dello stato mentale che talora sono le medesime sia prima dell'esordio che prima di una possibile ricaduta e che il paziente impara a riconoscere come "campanelli d'allarme".

Esordio psicotico: quando e come intervenire

Individuazione e aggancio precoce

Sulla base delle esperienze sviluppatasi in ambito internazionale, in Italia, nel 1999, si è avviato il vasto progetto *Programma 2000* (Cocchi e Meneghelli 2000), che è da subito divenuto modello di intervento precoce per soggetti psicotici, ponendo in risalto la maggiore efficacia terapeutica e riabilitativa raggiungibile con una programmazione ottimale dell'intervento stesso, contestualizzato in una ricca e coordinata rete di servizi per la salute mentale. Tale realtà vede l'operare di una équipe attenta alle prime manifestazioni, comprese quelle prodromiche, con fare attivo e scientificamente orientato, che efficacemente risponde alle necessità del soggetto e delle famiglie, stabilendo obiettivi di lavoro specifici per ogni singola fase della patologia, col fine ultimo di ridurre la probabilità di disabilità cronica.

I momenti focali dell'intervento precoce sono tre:

- il periodo prodromico o a rischio;
- il primo episodio psicotico;
- il periodo critico (gli anni che seguono immediatamente l'esordio).

La comparsa del prodromo o APS è la finestra temporale, ideale e ottimale, per l'attivazione di interventi multidimensionali, volti a prevenire la comparsa della franca psicosi o a mitigare l'effetto long-time dei sintomi negativi (in particolare sul funzionamento sociale).

Intercettare preventivamente giovani *help-seekers*, che sperimentano sintomi compatibili con una Sindrome Psicotica Attenuata, diviene senza dubbio importante se si considera il lasso temporale che spesso si registra tra la prima comparsa dei sintomi psicotici e la richiesta di un aiuto clinico. Questo ritardo misura la durata della psicosi non trattata (DUP - Duration of Untreated Psychosis) considerata, assieme alla durata della malattia non trattata (DUI – Duration of Untreated Illness) e alla qualità dei trattamenti, una delle variabili manipolabili rivelatrici di esito (Cocchi e Meneghelli 2004). L'aumento della DUP correla con un decorso negativo e un deperimento significativo delle abilità sociali.

Identificare i soggetti che presentano caratteristiche personali e familiari che innalzano il rischio di sviluppare patologie gravi è l'obiettivo di questa prima fase di lavoro e le strategie sono così riassumibili: *sensibilizzazione e informazione* (ad esempio campagne di informazione pubblica), *valutazione e monitoraggio delle situazioni problematiche* (raccolta dati, colloqui

e l'uso di strumenti standardizzati di valutazione che consentono un'attenta valutazione delle situazioni di disagio e della presenza di fattori di vulnerabilità psicotica), *trattamento del problema emerso* (disagi, problematiche o sintomi che emergono in fase di valutazione possono essere già trattati perché ritenuti potenzialmente oltre che precursori di psicosi, segni e sintomi di altre categorie diagnostiche).

Questa prima fase - individuazione ed aggancio precoce - è stata concettualizzata e strutturata assumendo come principio quanto evidenziato negli anni dall'esperienza clinica e dalla ricerca: ritardare o moderare le conseguenze della malattia, avviando un processo di miglioramento o di guarigione più rapido e stabile, innalza la qualità della vita del soggetto psicotico (Loebel et al. 1992; Häfner et al. 1995; McGlashan e Johannessen 1996).

Le insidie che si celano nell'individuazione precoce sono date in primis dal dover distinguere i sintomi dalle normali esperienze adolescenziali, senza sottovalutare poi la non specificità di alcuni segnali precoci cui seguono bassa accuratezza prognostica, possibili falsi positivi ed inserimento in circuiti psichiatrici di soggetti che non ne necessitano. Per questo il compito degli attuali servizi di salute mentale è particolarmente arduo, se da un lato esiste il rischio di segnalare persone che non andranno incontro a sintomatologia psichiatrica, dall'altro la necessità di porre l'attenzione ai segnali precoci è di primaria importanza per migliorare il decorso prognostico della psicosi.

Procedura d'assessment

Quando a giungere all'osservazione è il paziente all'esordio psicotico, in maniera spontanea o a seguito di segnalazione operata dalla sua famiglia o da altri servizi territoriali, il primo colloquio verterà sul reperire informazioni in merito alla richiesta e alla problematica. A seguito del primo contatto i successivi colloqui clinici sono finalizzati alla valutazione iniziale e all'aggancio il cui cuore è rappresentato dalla validazione della sofferenza emotiva e dall'instaurazione di un'alleanza terapeutica, facilitata, quando si lavora con soggetti in età adolescenziale, dall'assunzione di un atteggiamento *friendly* ed uno stile serio e professionale ma non distaccato.

Uno dei primi strumenti che è possibile somministrare in fase di assessment è la Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia Checklist (ERIRAOS-CL) tradotta e validata in italiano da Meneghelli et al. (2014). Si tratta di un'intervista semistrutturata che combina indicatori specifici di disagio (ritiro sociale, depressione, mancanza di energia, nervosismo) con sintomi maggiormente caratterizzanti il vissuto psicotico (es. derealizzazione, idee di persecuzione, alterazioni della percezione).

Lo strumento valuta la presenza di 17 diversi sintomi. Alcune domande si riferiscono agli ultimi sei mesi mentre altre all'intero arco di vita, tutte sono volte a migliorare la consapevolezza rispetto ai sintomi manifesti. Una serie di item aggiuntivi riguardano il sintomo ritenuto dal soggetto più disturbante e il suo andamento nel tempo. La ERIRAOS può essere utilizzata anche per il follow-up, con cadenza a 6 mesi, quale strumento di valutazione dell'esito.

L'assessment iniziale è caratterizzato da quattro principali obiettivi di lavoro: la ricostruzione della storia di vita, la ricostruzione della fase prodromica con anche l'individuazione dei fattori di rischio, la formulazione del profilo interno del disturbo e la valutazione delle funzioni cognitive.

Per quanto concerne le funzioni cognitive, in presenza di una psicosi all'esordio, numerose ricerche ne sottolineano cinque aspetti fondamentali:

–il deficit cognitivo è prevalente, non universale e variabile;

- memoria episodica, fluenza verbale, velocità del processamento delle informazioni, funzioni esecutive, attenzione e memoria di lavoro sono le funzioni in maggior percentuale coinvolte;
- il deficit è già presente prima dell'esordio e persiste anche dopo;
- i pazienti presentano eterogeneità circa il corso del funzionamento cognitivo dalla fase prodromica a quella residuale, passando per l'esordio;
- il deficit cognitivo è da considerarsi un predittore di ridotto funzionamento sociale e lavorativo (Carcione et al. 2012).

Un cospicuo numero di evidenze scientifiche segnala come carenti nel paziente schizofrenico alcune funzioni cognitive come l'attenzione selettiva, l'attenzione sostenuta ed il funzionamento esecutivo (Heinrichs e Zakzanis 1998; Johnson-Selfridge e Zalewski 2001). Studi condotti sia su pazienti schizofrenici cronici che su giovani al primo episodio hanno acceso i riflettori su una compromissione dell'attenzione sostenuta, delle capacità di pianificazione e della flessibilità cognitiva (Chan et al. 2006). Successivamente, ulteriori studi hanno individuato in questi pazienti la presenza di deficit nella memoria episodica e nella fluenza verbale. Si evidenzia inoltre una carente memoria di lavoro data la compromissione delle funzioni esecutive (Reichenberg e Harvey 2007). Deficit dell'apprendimento verbale e delle funzioni esecutive sembrano essere presenti già negli stati mentali a rischio (Koutsouleris et al. 2012). Studi del 2005 e del 2012, sulla teoria della mente, rispettivamente a opera di Brune e Mazza et al., sembrano confermare e ampliare i risultati dello studio di Green datato 1996, che sottolineava la correlazione delle abilità cognitive con il funzionamento sociale e con la capacità di social problem solving e la possibilità di acquisire nuove competenze sociali; nell'ultimo quinquennio quindi le nuove evidenze scientifiche evidenziano tali abilità deficitarie nel paziente schizofrenico e sottolineano come le summenzionate difficoltà siano presenti anche in soggetti al primo episodio psicotico.

Per questo la valutazione delle abilità cognitive non è un aspetto trascurabile dell'assessment che avvalendosi della strumentazione diagnostica dedicata potrà rivelarsi utile nella fase di progettazione dell'intervento prevedendo, laddove necessario, un training per la riabilitazione cognitiva.

Il funzionamento cognitivo è infatti un fattore predittivo di risposta specie ai trattamenti psicosociali e poiché il solo trattamento farmacologico non ha dimostrato un potenziamento delle funzioni cognitive quale esito, sono stati sviluppati ampi ed efficaci programmi per trattare nello specifico questa componente del quadro psicopatologico.

La Cognitive Remediation (CR) ad esempio è un trattamento cognitivo comportamentale dedicato a soggetti che mostrano una compromissione cognitiva che inficia il funzionamento quotidiano, essa mira a modificare direttamente le abilità di attenzione, memoria, velocità di processamento e problem solving attraverso esercizi carta e matita o al computer (Bernabei in Carcione et al. 2012); ha quindi come obiettivo il recupero, se pur parziale dei deficit cognitivi così da migliorare, in seconda battuta, l'efficienza sociale e lavorativa.

Ueland e Rund in uno studio condotto nel 2005 su un campione di adolescenti al primo episodio, hanno riscontrato come a lungo termine la Cognitive Remediation sia in grado di incidere più della psico-educazione sulla velocità di processamento delle informazioni visive.

Uno studio randomizzato controllato su due gruppi di pazienti giovani all'esordio schizofrenico, trattati il primo con la terapia riabilitativa standard e il secondo con la CR, ha evidenziato come quest'ultima sia in grado di incidere sulla flessibilità cognitiva valutata con il Wisconsin Card Sorting Test (Wykes et al. 2007).

La procedura d'assessment clinico risulta quindi finalizzata alla ricerca dei dati necessari per:

- valutare la fattibilità della presa in carico del paziente;
- delineare l'eziopatogenesi del disturbo;
- individuare e concordare col paziente gli obiettivi short e long time del trattamento;
- identificare le strategie d'intervento terapeutico e le tecniche di trattamento più efficaci per affrontare le problematiche specifiche del caso.

Per questi obiettivi assieme alla ricostruzione della storia di vita, della fase prodromica, alla valutazione dei sintomi e del funzionamento cognitivo ci si avvale del colloquio clinico e di una batteria testologica finalizzata a raccogliere in maniera strutturata la mole di informazioni che occorrono al fine di progettare il miglior intervento possibile per il singolo caso.

Per la valutazione dei sintomi sia specifici che aspecifici si dispone oggi di test che possono essere raggruppati in una specifica batteria di somministrazione, tra questi quelli ampiamente utilizzati nel caso di un soggetto all'esordio psicotico sono:

- BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale (Overall e Gorham 1962; Roncone et al. 1999) e/o PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987) per sintomi specifici ed aspecifici;
- CBA 2.0 - Cognitive-Behavioural Assessment (Sanavio et al. 1985), self report che raccoglie sintomatologia specifica ed aspecifica;
- HoNOS - Health of the Nation Outcome Scale (Wing et al. 1996; Wing et al. 1998) per la valutazione d'esito;
- CFI - Camberwell Family interview (Brown e Rutter 1966; Vaughn e Leff 1976) per la rilevazione del clima emotivo familiare (EE);
- Asse V di Kennedy o Asse K (Kennedy 2007) per la valutazione del funzionamento;
- SAT P - Satisfaction Profile (Majani & Callegari 1998), per valutare la soddisfazione della qualità della vita;
- Batteria di valutazione neurocognitiva.

A seconda del caso specifico possono essere inclusi altri test per valutare depressione, ansia, personalità, livello di autostima, sintomi prodromici.

Il trattamento integrato

La complessa e multidimensionale patogenesi delle psicosi sembra aver dettato la strutturazione di una terapia integrata volta a fronteggiare i fattori biologici, psicologici e psicosociali implicati nei predetti quadri psicopatologici (Brenner et al. 1997). La clinica, dati gli esiti di anni di ricerche sui trattamenti integrati, attualmente oltre alle terapie farmacologiche adopera sempre più psicoterapie variamente orientate, programmi per la riabilitazione delle capacità cognitive, training per l'acquisizione e/o il potenziamento delle competenze sociali, offrendo inoltre supporto alle famiglie di pazienti psicotici (Lenroot et al. 2003; Malm et al. 2003).

Il trattamento integrato applicato al paziente schizofrenico mira a ridurre e contenere la sintomatologia positiva e negativa, ma anche a favorire ed aumentare la compliance ai trattamenti, nonché ad incrementare la consapevolezza dei pazienti rispetto ai loro bisogni ed i loro problemi, contribuendo inoltre a creare spazi di autonomia dalle famiglie che se ne fanno carico (Jeffrey 2017).

Intervento con la famiglia

Il coinvolgimento della famiglia nei programmi di intervento precoce è considerato, ormai universalmente, parte integrante del trattamento poiché i familiari possono giocare un ruolo centrale nelle prime fasi della psicosi (Bird et al. 2010).

Come sottolinea Dell'Acqua (2013) “Bisogna sostenere la famiglia per fare in modo che le persone possano vivere nel loro contesto sociale. La famiglia deve essere inclusa in ogni progetto terapeutico. Il disturbo mentale in particolare non coinvolge solo chi ne è affetto ma ha delle ripercussioni sulla famiglia che ne sostiene il carico. La famiglia costituisce un'insostituibile risorsa sia per la persona sia per i servizi sanitari”.

Le linee guida del National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE 2010) indicano l'importanza del coinvolgimento della famiglia nel trattamento, raccomandando di offrire alla famiglia informazioni sui disturbi psicotici, incrementare le abilità di problem solving e le strategie di coping, massimizzare la capacità dei familiari di riconoscere eventuali segnali prodromici legati a una possibile ricaduta per prevenirla o agire tempestivamente, offrire supporto emotivo.

L'intervento rivolto alla famiglia non consiste in una terapia familiare, ma si configura come un intervento psicoeducativo articolato in 10-15 incontri, della durata di circa un'ora e mezza, gestiti da un secondo terapeuta con la finalità di informare e formare circa l'episodio psicotico, il funzionamento del disturbo e fornire informazioni in merito al trattamento farmacologico (in collaborazione con lo psichiatra): quali farmaci, come agiscono, posologia ed eventuali effetti collaterali se assunti in combinazione con sostanze, ricorrendo anche al supporto dei dati di letteratura. La scelta frequente di lavorare con singoli nuclei familiari e non in gruppo è dettata dalle differenze comportamentali e sintomatologiche tra le persone con esordio o ad alto rischio di psicosi, alla diversità sintomatologica, per cui il confronto tra familiari di pazienti che presentano gradi diversi di criticità e consapevolezza del quadro clinico potrebbe generare paura, sconcerto, demoralizzazione, determinando in ultima analisi una scarsa adesione al programma d'intervento.

Parte degli incontri coi familiari mira poi a favorire uno stile comunicativo intrafamiliare assertivo e a fornire strategie per la gestione quotidiana dei sintomi sia positivi che negativi. Uno studio di Onwumere et al. del 2009 rivela il peso dell'Emotività Espressa (EE) nel contesto familiare, sottolineando l'incidenza di ostilità, criticismo ed ipercoinvolgimento sulla formulazione di credenze e convinzioni negative rispetto al disturbo, amplificando anche l'impatto emotivo dell'esordio sui familiari.

I risultati dello studio pilota di Alpi et al., del 2008, incoraggiano i professionisti della salute mentale a progettare programmi di trattamento individualizzato e multicomponentiale rivolti ai familiari di soggetti nelle fasi di esordio psicotico.

L'impostazione dell'intervento coi familiari sembra ispirarsi a quanto scritto da McGorry nel 1995 [...] informazioni accurate e “su misura” possono fornire un contesto di riferimento essenziale per capire esperienze altrimenti sconcertanti e incomprensibili.

I punteggi conseguiti dai 25 familiari di pazienti (età: 18-30 anni) alla Camberwell Family Interview (CFI) e alla Valutazione delle Conoscenze sulla Psicosi (VCP) costituiscono le misure di esito dello studio pilota. I risultati, ad un anno, evidenziano il cambiamento qualitativo dell'Emotività Espressa: la categoria alta Emotività Espressa (Hee) presenta infatti un calo del 13%. Inoltre è mutato il livello di conoscenza inerente il disturbo psichico del proprio familiare passando dal 47% al 18% i familiari che ne hanno solo nozioni generiche, mentre la percentuale di familiari con buon livello di conoscenza specifica ha raggiunto il 27%, dall'iniziale 16%.

L'intervento familiare consente l'abbandono di una visione generica e confusa della malattia e dei problemi che ne conseguono per giungere ad una ridefinizione di questi ultimi in

termini comportamentali ed oggettivi, quindi pragmatica e meno destabilizzante. Lo stabilire specifici e chiari obiettivi facilita la produzione di un più ampio ventaglio di soluzioni per la quotidianità e la loro attuazione. Quando e se uno o più familiari presentano marcato disagio in risposta all'esordio psicotico o qualora si manifestino riacutizzazioni di patologie personali i familiari vengono indirizzati a percorsi terapeutici individuali in un clima di collaborazione multicomponentiale.

Trattamento farmacologico

Negli anni '60 Pierre A. Lambert e Louis Revol, per la prima volta, classificarono i farmaci antipsicotici distinguendoli in virtù di molecole definite incisive e sedative, aventi caratteristiche cliniche differenti, nonché effetti collaterali diversi; tra quelle sedative ricordiamo clorpromazina e levomepromazina, mentre tra le incisive l'aloiperidolo e la tioproperazina.

Gli antipsicotici hanno rivoluzionato il trattamento della schizofrenia.

Molteplici sono le ricerche condotte, sul finire dello scorso millennio, per indagare l'efficacia del trattamento con antipsicotici tipici: l'efficacia del trattamento di pazienti al primo episodio psicotico con aloiperidolo si è mostrata maggiore di quella riscontrata nel trattamento di pazienti schizofrenici cronici (Lieberman et al. 1998; Sheitman et al. 1997; Robinson et al. 1999); i pazienti all'esordio, secondo quanto confermato da numerosi studi sul finire degli anni '90, presentavano poi però maggiori manifestazioni di effetti collaterali di tipo extrapiramidali (Sanger et al. 1999).

Per i soggetti con "stato mentale a rischio" da trattare, basandosi sulla gravità della sintomatologia, Haroun et al., nel 2006, propongono una stadiazione dell'intervento in quattro fasi:

- Assessment e diagnosi differenziale;
- Intervento psicoeducativo in merito ai sintomi e al rischio di esordio psicotico;
- Intervento cognitivo-comportamentale;
- Intervento farmacologico.

La terapia farmacologica ha quindi in questi casi una funzione preventiva. McGorry dopo uno studio controllato randomizzato (2002) conclude che *la terapia farmacologica, quando non vi è una sintomatologia produttiva, dovrebbe essere considerata di seconda scelta laddove l'intervento CBT non porti a miglioramenti significativi* (Cocchi e Meneghelli 2004).

Nell'ambito degli esordi psicotici, invece, lo scopo primario del trattamento farmacologico è contenere la sintomatologia positiva, ridurre quella negativa, quindi prevenire lo scivolamento nella psicosi cronica.

Nel primo decennio del secondo millennio diversi studi hanno messo in evidenza l'efficacia variabile della terapia neurolettica nel prevenire l'esordio psicotico (McGorry et al. 2002; McGlashan et al. 2006), successivamente si è sottolineata la non replicabilità di molti studi effettuati in questo ambito, rendendo necessarie ulteriori analisi (Marshall et al. 2011); tuttavia l'evidenza della disregolazione dei normali processi apoptotici a livello cerebrale (l'apoptosi è un tipo di morte cellulare programmata che avviene fisiologicamente e/o patologicamente in risposta a diversi stimoli; quando il meccanismo apoptotico è iperattivo si ha la distruzione non fisiologica delle cellule, ne consegue una eccessiva morte neuronale che può determinare anche neurodegenerazioni), durante le fasi prodromiche, ha determinato un incremento delle ricerche volte ad indagare l'efficacia dei fattori neuroprotettivi nel ridurre il numero di transizioni

psicotiche (Berger et al. 2007).

Nel 2004, Oosthuizen et al., resero nota la maggior sensibilità agli antipsicotici tipici nei pazienti al primo episodio, infatti questi presentavano riduzione della sintomatologia psicotica pur se trattati con dosi minori rispetto ai pazienti cronici, riducendo così anche gli effetti collaterali, quindi vi è una minor necessità di assumere farmaci anticolinergici con minore incremento di prolattina; i risultati si riferivano in particolare agli effetti ed alla tollerabilità dell'aloperidolo.

Le linee guida dell'American Psychiatric Association, ad oggi, prevedono l'uso degli antipsicotici di seconda generazione come prima scelta nel trattamento del paziente schizofrenico al primo episodio di malattia (Cocchi e Meneghelli 2004).

Da numerosi studi emerge che un'alta percentuale di pazienti cui sono prescritti neurolettici tende a non assumerli, ciò unitamente alla non compliance che ne consegue peggiora i risultati della cura ed anche la qualità di vita del soggetto (Gilmer et al. 2004); è necessario quindi, nel trattamento del paziente al primo episodio psicotico, strutturare una terapia farmacologica efficace sulla sintomatologia sia negativa che positiva, nonché quella cognitiva, valutandone al contempo la soggettiva tollerabilità. Quest'ultima si è notevolmente innalzata con gli antagonisti D2 atipici, che nell'ultimo decennio risultano di prima scelta; questa è una variegata classe di farmaci avente azione terapeutica specifica con contenuti effetti collaterali che permettono quindi un trattamento antipsicotico personalizzato in virtù della psicopatologia caso-specifica, nonché rispondente alle caratteristiche temperamentali e biologiche; quindi vi è la possibilità di formalizzare un piano terapeutico personalizzato (Newcomer 2009).

Cornblatt e poi Amminger, dimostrano rispettivamente nel 2007 e nel 2010 l'efficacia degli antidepressivi e degli omega-3 nel prevenire l'esordio psicotico (Preti et al. 2010).

Psicoterapia individuale

Ultimata la fase di assessment e avviata la presa in carico dei familiari è possibile avviare la psicoterapia individuale, asse portante del trattamento oggetto di raccomandazioni da parte delle più recenti linee guida sugli interventi precoci e sulla schizofrenia in generale.

La letteratura scientifica degli ultimi anni, in particolare recenti rassegne, studi empirici e studi controllati, sottolineano la rilevanza del corpus teorico e applicativo costituito dall'approccio cognitivo comportamentale nell'affrontare, anche psicoterapeuticamente, i problemi legati alla sintomatologia psicotica (Haddock et al. 1998; Kuipers et al. 2006; Garety et al. 2001; Turkington et al. 2004 in Cocchi e Meneghelli 2004).

La terapia cognitivo-comportamentale è stata definita come un intervento per "stabilire un legame tra i pensieri, le azioni e i sintomi passati e presenti e per rivalutare percezioni, credenze e ragionamenti in relazione ai sintomi stessi. Un'altra componente dell'intervento dovrebbe riguardare il monitoraggio dei pensieri o comportamenti rispetto ai sintomi bersaglio e alla loro ricorrenza e/o promuovere modi alternativi di affrontarli e/o ridurre il disagio psicologico. Essa si basa su una individualizzata formulazione del caso, in riferimento al modello del disturbo" (NICE 2010).

Nella cornice cognitivo-comportamentale, le esperienze psicotiche non sono considerate come epifenomeni di un sottostante disturbo, ma esperienze singolari e significative in sé, motivo per cui è ritenuta utile l'esplorazione di queste ultime e delle credenze relative ai sintomi stessi.

Per lungo tempo la psicosi è stata considerata una condizione biologica, non passibile di miglioria con trattamenti psicologici, ricerche recenti hanno invece dimostrato che i sintomi positivi possono essere trattati con le stesse tecniche cognitivo-comportamentali che si utilizzano

per l'ansia e la depressione (Kuipers et al. 2006). *Il modello cognitivo concettualizza la psicosi come una combinazione di fattori che dà forma ai sintomi positivi (Garety et al. 2001) e li mantiene in vita, tra cui i bias attribuzionali e di ragionamento possono svolgere un ruolo peculiare (Freeman e Garety 2004; Bentall 2003).*

La multidimensionalità e la complessa articolazione dell'intervento con soggetti all'esordio richiede quindi non un insieme rigido di procedure e tecniche, ma un sistema aperto e flessibile che si adatti alle esigenze del singolo caso, per ogni persona e per il nucleo familiare si concorda un progetto individualizzato.

Gli obiettivi centrali della psicoterapia sono due: il primo è il riconoscimento dei segnali di rischio e di crisi, il secondo è l'apprendimento di strategie di coping per prevenire o essere pronti alle ricadute eventuali; segue poi, non meno importante, la costruzione condivisa col paziente del modello esplicativo dell'ansia e della depressione quando, come spesso accade, queste accompagnano il manifestarsi della sintomatologia psicotica.

Va sottolineato che il trattamento non si focalizza unicamente sulla riduzione dei sintomi psicotici, infatti è ritenuto efficace anche se permangono alcuni sintomi ma si ha una riduzione del distress emotivo e un miglioramento del funzionamento sociale.

Sono oggetto della terapia in particolare anche le emozioni quali paura, rabbia, tristezza ed i vissuti d'impotenza, disperazione, imbarazzo e vergogna, che sono come rilevato da una ricerca di Gumley e Schwannauer nel 2006 i più comuni fattori antecedenti le ricadute.

Uno dei punti di forza dell'approccio cognitivo per il trattamento delle psicosi sembra essere l'accento posto sulla sintomatologia e non sulla diagnosi.

L'intervento individuale è da ritenersi l'elemento fondante e di raccordo dei diversi passi e attività costituenti la presa in carico (colloqui psichiatrici, gruppi di competenza sociale, di gestione dell'ansia e attività di sostegno all'integrazione sociale).

Training di gruppo

Sono auspicabili, infine, ulteriori interventi definiti di sostegno al reinserimento sociale, strutturati in training di gruppo che, seguendo l'impostazione cognitivo-comportamentale, hanno essenzialmente il compito di favorire l'acquisizione di abilità e di coping skills, modificare idee irrazionali e distorsioni cognitive, nonché migliorare il senso di autoefficacia percepita e quindi l'autostima.

Da una meta-analisi (Penn et al. 2005) condotta su ben trenta studi randomizzati controllati volti ad indagare l'efficacia degli interventi psicosociali su soggetti al primo episodio psicotico, è emerso che tali interventi affiancati alla terapia farmacologica facilitano il recupero sintomatico e funzionale.

L'obiettivo principe dei programmi di riabilitazione psicosociale è attenuare le conseguenze di tutta la sintomatologia negativa, riducendo i comportamenti inappropriati e migliorando l'adesione alle comuni regole sociali così da poter perseguire gli scopi desiderati.

Gli incontri, a cadenza settimanale, sono finalizzati quindi a supportare il soggetto nella ripresa delle attività scolastiche o nel processo di ricerca del lavoro. A questo scopo si rivelano utili attività di gruppo che possono essere finalizzate all'orientamento, alla stesura del proprio curriculum vitae, oppure che si avvalgono del role playing per simulare colloqui finalizzati all'assunzione.

Le componenti essenziali dei Social Skills Training sono:

- Role playing;

- Coaching;
- Prompting;
- Modeling;
- Shaping;
- Rinforzo secondario;
- Generalizzazione guidata attraverso i compiti a casa.

In questa fase del trattamento si mira al recupero del proprio ruolo sociale, nonché l'acquisizione di modalità comunicative assertive, che facilitino l'espressione della propria opinione e delle proprie emozioni, non invalidando l'altro e rispettando se stessi. Va evidenziato che Lysaker et al., nel 2009 e successivamente nel 2010, rendono nota l'implicazione nei quadri schizofrenici di una metacognizione disturbata che regola la scarsa neurocognizione e le deteriorate funzioni sociali. È auspicabile quindi che il trattamento miri anche all'empowerment delle funzioni metacognitive, così da poter fronteggiare anche stati mentali problematici.

La strutturazione di un'équipe dedicata, ovvero motivata, con interessi professionali specifici, dottrinalmente omogenea, che svolge lavoro clinico orientato teoricamente e supervisionato (Edwards e McGorry 2002; Simon et al. 2007; Cocchi e Meneghelli 2012), sembrerebbe necessaria data la complessità della gestione terapeutica atta a fronteggiare la gravità dei contenuti dei pazienti psicotici e il notevole senso di impotenza che questi pazienti agli esordi, soprattutto in quanto giovani, trasmettono.

Conclusioni

Dare respiro nazionale ai principi che regolano e guidano un servizio multidisciplinare dedicato potrebbe rappresentare un ulteriore passo per distanziarsi da un fare attendista rispetto alla psicosi, mirando all'individuazione precoce e alla prevenzione.

Le più recenti linee guida per il trattamento della schizofrenia, sia nazionali che internazionali, in particolare quelle australiane (Galletly et al. 2016) ruotano intorno all'imprescindibilità dell'intervento precoce attuato in un contesto di cura *cooperativa*, che moderi la gravità e le conseguenze psico-sociali ancor prima che la patologia giunga in fase acuta.

Un intervento precoce, con l'attivazione di un contesto terapeutico, può evitare che il normale percorso di sviluppo si arresti, compromettendo la costruzione di un senso del sé.

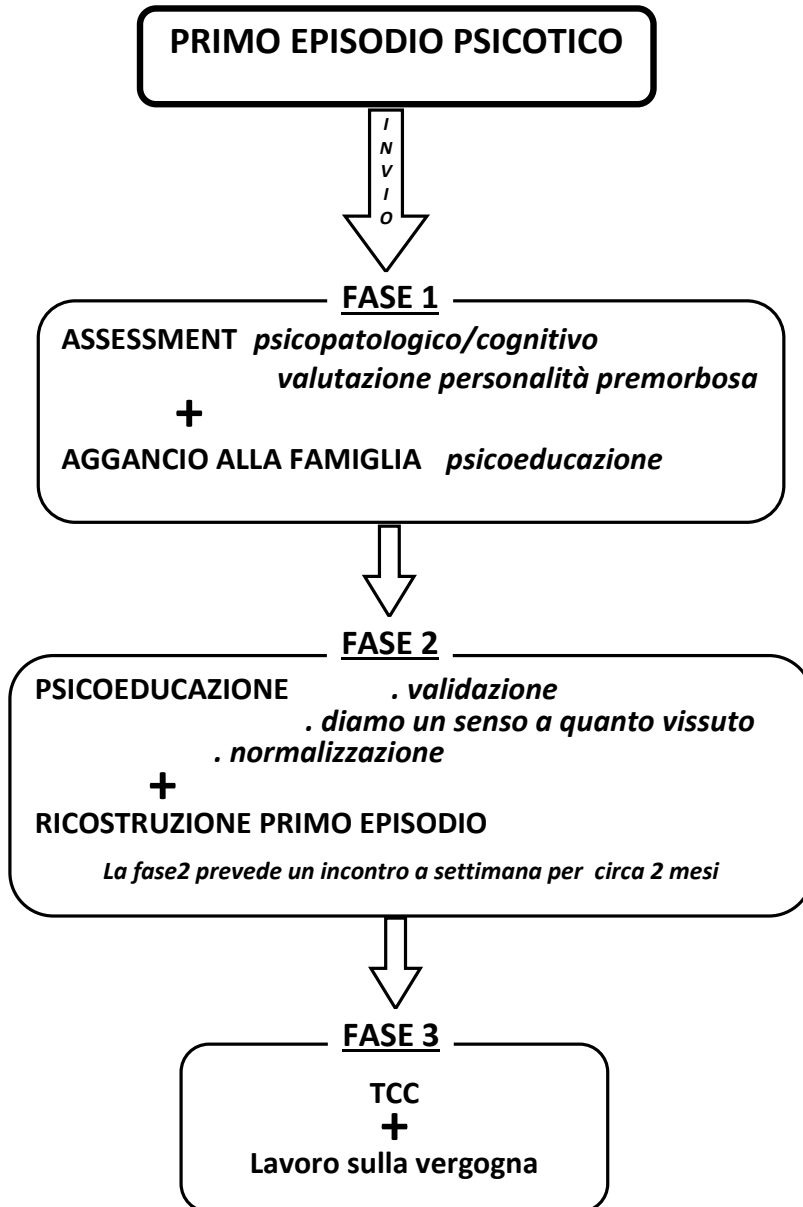
Da quanto riportato nel presente lavoro, è chiaro che l'attuale sfida alla psicopatologia si declina come individuazione dello stato mentale a rischio, nonché come riduzione della DUP e quindi attuazione di interventi multidisciplinari rapidi ed adeguati.

Uno studio di Preti e Cella (2010) evidenzia che per soggetti rispondenti ai criteri per la APS, se trattati in maniera mirata, il rischio di evoluzione verso la psicosi a un anno si riduce del 20%.

Il trattamento del paziente all'esordio è sicuramente complesso e richiede l'entrata in campo di diverse figure professionali. La fase di psicoeducazione e ricostruzione del primo episodio psicotico ha in sé molte insidie: il paziente e i familiari acquisiscono consapevolezza della presenza di una fragilità/vulnerabilità che si è espressa attraverso i sintomi. L'obiettivo è quindi il riconoscimento della propria vulnerabilità, l'accettazione e la ridefinizione di obiettivi e mete personali, seguita il più delle volte da una ristrutturazione delle relazioni.

L'intervento psicoterapico si rende indispensabile dopo il primo episodio psicotico per poter fronteggiare l'esperienza di scompenso con l'acquisizione e/o l'arricchimento di risorse e strategie di *coping* più funzionali. La psicoeducazione (rivolta sia ai pazienti che ai loro familiari), unitamente all'attuazione di una Terapia Cognitivo Comportamentale (TCC) ed alla Acceptance

Figura 1. *Fasi e principali obiettivi d'intervento all'esordio psicotico*



and Commitment Therapy (ACT), interventi suggeriti anche dall'Istituto Italiano di Sanità per il trattamento dei pazienti a rischio, danno promettenti risultati rispetto alla comprensione della patologia e al processo di significazione del primo episodio psicotico. La CBT sembra avere maggiore efficacia rispetto agli interventi puramente supportivi (Morrison et al. 2004; Morrison et al. 2007; Bechdolf et al. 2008) anche nel ridurre il numero di transizioni da APS a psicosi franca (Bechdolf et al. 2006; 2008).

Infine resta la necessità di individuare biomarkers specifici e fenotipi intermedi, misurabili in contesti clinici, predittivi del rischio psicotico e merita, inoltre, ancora maggiore sviluppo lo studio degli interventi fase-specifici e la ricerca per l'individuazione di trattamenti farmacologici sempre a più basso impatto di effetti collaterali.

Bibliografia

- Alpi A, Cocchi A, Meneghelli A, Pafumi N, Patelli G (2008). Lavorare con le famiglie negli esordi psicotici: un intervento strutturato per i caregiver. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia – Supp.B. Psicologia* 30, 3, 62-70.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM 5)*. American Psychiatric Publishing, Arlington. Tr. it. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quinta edizione (DSM 5)*. Raffaello Cortina, Milano 2014.
- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE (2010). Long-Chain Omega-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry* 67, 2, 146-154.
- Bechdolf A, Wagner W, Ruhrmann S, Harrigan S et al. (2008). CBT in the early initial prodromal state: 24-months results. *Schizophrenia Research* 102, 1, 33.
- Bechdolf A, Wagner M, Veith V, Ruhrmann R et al. (2006). A randomized controlled multicenter trial of cognitive behavior therapy in the early initial prodromal state of psychosis. *Schizophrenia Research* 86.
- Bentall RP (2003). *Madness explained: psychosis and human nature*. Penguin Books, London.
- Berger G, Dell'olio M, Amminger P, Cornblatt B, Phillips L, Yung A, Yan Y, Berk M, McGorry P (2007). Neuroprotection in emerging psychotic disorder. *Early Intervention in Psychiatry* 1, 114-127.
- Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E (2010). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 197, 5, 350-6.
- Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kienzle N, Invernizzi G, Vita A (1997). *Terapia Psicologica Integrata (TPI). Programma strutturato per la riabilitazione del paziente schizofrenico*. McGraw-Hill, Milano.
- Brown GW, Rutter ML (1966). The measurement of family activities and relationships: A methodological study. *Human Relations* 19, 241-263.
- Brune M (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin* 31, 1, 21-42.
- Carcione A, Nicolò G, Procacci M (2012). *Manuale di terapia cognitiva delle psicosi*. Franco Angeli, Milano.
- Chan RC, Chen EY, Cheung EF, Chen RY, Cheung HK (2006). The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: a multiple single-case study design. *Schizophrenia Research* 81, 2-3, 173-89.
- Ciampi L (1988). *The psyche and schizophrenia. The bond between affect and logic*. Harvard University Press, Cambridge.
- Cocchi A, Meneghelli A (2000). *Programma 2000. Programma sperimentale di individuazione e di intervento precoce all'esordio di patologie mentali. Primo rapporto annuale ad uso interno*. Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano.
- Cocchi A, Meneghelli A (2004). *L'Intervento Precoce tra Pratica e Ricerca. Manuale per il trattamento delle psicosi all'esordio*. Centro Scientifico Editore, Torino.
- Cocchi A, Meneghelli A (2012). *Rischio ed Esordio Psicotico: una sfida che continua. Manuale d'Intervento*

Precoce. Ed-Ermes, Milano.

- Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, Lesser ML, Tai JY, Shah MR, Foley CA, Kane JM, Correll CU (2007). Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 4, 546-57.
- Dell'Acqua P (2013). *Fuori come va? Famiglie e persone con schizofrenia. Manuale per un uso ottimistico delle cure e dei servizi*. Universale Economica Feltrinelli, Milano.
- Edwards J, McGorry PD (2002). *Implementing Early Intervention in Psychosis. A Guide to Establishing Early Psychosis Services*. Martin Dunitz Limited, Londra.
- Freeman D, Garety PA, Fowler D, Kuipers E, Bebbington PE, Dunn G (2004). Why do people with delusion fail to choose more realistic explanations for their experiences? An empirical investigation. *Journal Consultant Clinical Psychology*, 72(4): 671-80.
- Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 50, 5, 1-117.
- Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Clinical Psychology Review* 18, 7, 821-38.
- Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV (2004). Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 4, 692-9.
- Green MF (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 153, 321-30.
- Gumley A, Schwannauer M (2006). *Staying well after psychosis: A cognitive interpersonal approach to recovery and relapse prevention*. Wiley & Sons, Chichester, UK.
- Haddock G, Tarrier N, Spaulding W, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E (1998). Individual cognitive-behavior therapy in the treatment of hallucinations and delusions: a review. *Clinical Psychology Review* 18, 7, 821-38.
- Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, An der Heiden W (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100, 105-18.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, van der Heiden W, Riecher-Rössler A, Nowotny B (1995). Onset and early course of schizophrenia. *Search for the Causes of Schizophrenia* 3, 43-66.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, van der Heiden W, Hambrecht M, Schultze-Lutter F (2003). Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 29, 2, 325-340.
- Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS (2006). Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin* 32, 1, 166-78.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology Review* 12, 426-45.
- Huber G, Gross G (1998). Basic symptom concept. Historical aspects in view of early detection of schizophrenia. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 5, 4, 183-190.
- Jeffrey A, Lieberman E, Murray RM (2017). *Il trattamento integrato della schizofrenia. Un manuale per la gestione clinica*. Giovanni Fioriti Editore, Roma.
- Johnson-Selfridge M, Zalewski C (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin* 27, 2, 305-16.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 2, 261-276.
- Kennedy JA (2007). *Il funzionamento del paziente psichiatrico: manuale di valutazione. Verso un nuovo Asse V del DSM*. Raffaello Cortina, Milano.
- Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, Patschurek-Kliche K, Scheuerecker J, Decker P, Gaser C, Möller HJ, Meisenzahl EM (2012). Early recognition and disease prediction in the at-risk mental states for

- psychosis using neurocognitive pattern classification. *Schizophrenia Bulletin* 38, 6, 1200-15.
- Kuipers E, Garety P, Fowler D, Freeman D, Dunn G, Bebbington P (2006). Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent positive symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 32, 1, 24-31.
- Lambert PA, Revol P (1960). Classification psychopharmacologique et clinique des differents neuroleptiques. Indications therapeutiques generals dans les psychoses. *Presse Médicale* 68, 1509-11.
- Lenroot R, Bustillo JR, Lauriello J, Keith SJ (2003). Integrated treatment of schizophrenia. *Psychiatric Service* 54, 1499-1507.
- Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE (1998). Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 44, 11, 1099-117.
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 149, 9, 1183-8.
- Lysaker PH, Buck KD (2009). Metacognition in schizophrenia spectrum disorders: methods of assessing metacognition within narrative and links with neurocognition. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 15, 2-12.
- Malm U, Ivarsson B, Allebeck P, Falloon IR (2003). Integrated care inschizophrenia: a 2-year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 415-423.
- Majani G, Callegari S (1998). *Sat-p/Satisfaction profile. Soddisfazione soggettiva e qualità della vita*. Erickson Edizioni.
- Marshall M, Rathbone J (2011). Early interventions in psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Mazza M, Pollice R, Pacitti F, Pino MC, Mariano M, Tripaldi S, Casacchia M, Roncone R (2012). Nuove evidenze nei deficit di teoria della mente in soggetti affetti da schizofrenia cronica e al primo episodio psicotico: correlazione tra sintomi, funzionamento neurocognitivo e sociale. *Rivista di Psichiatria* 47, 4, 327-36.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A (2006). Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal Psychiatry* 163, 5, 790-799.
- McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Hoffman RE, Davidson L (2001). Instrument for the assessment of Prodromal Symptoms and States. In Miller T, Mednick SA, McGlashan TH, Jan Libiger J, Johannessen JO (a cura di) *Early Intervention in Psychotic Disorders*, pp. 135-149. SpringerLink.
- McGlashan TH, Johannessen JO (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bulletin* 22, 2, 201-22.
- McGorry PD (1995). A treatment-relevant classification of psychotic disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 29, 555-8.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of profession of first episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry* 59, 10, 921-8.
- Meneghelli A, Alpi A, Cascio MT, Häfner H, Maurer K, Preti A, Raballo A, Cocchi A (2014). Versione Italiana della "Early Recognition Inventory for the retrospective assessment of the Onset of Schizophrenia Checklist": affidabilità, validità e istruzioni per l'uso. *Journal of Psychopathology* 20, 186-198.
- Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, Lewis SW (2007). Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophrenia Bulletin* 33, 3, 682-7.
- Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP (2004). Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *British Journal Psychiatry* 185, 291-7.
- National Institute for Health & Clinical Excellence - NICE (2010). *Schizophrenia: core intervention in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care*. The British

Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.

- Newcomer JW (2009). Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *Journal Clinical Psychiatry* 70, 3, 30-6.
- Nuechterlein KH (1987). Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In Hafner H, Gattaz WF, Janzarik W (a cura di) *Search for the causes of Schizophrenia*, pp 297-316. Springer.
- Onwumere J, Kuipers E, Bebbington P, Dunn G, Freeman D, Fowler D, Garety P (2009). Patient perceptions of caregiver criticism in psychosis: Links with patient and caregiver functioning. *Journal of Nervous and Mental Disease* 197, 2, 85-91.
- Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N (2004). A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7, 2, 125-31.
- Overall JE, Gorham DR (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO, Mueser KT, Lieberman JA (2005). Psychosocial Treatment for First-episode Psychosis: a research update. *American Journal of Psychiatry* 162, 12, 2220-32.
- Perris C (1989). *Cognitive therapy with schizophrenic patients*. Guilford, New York. Tr. it. *Terapia cognitiva con i pazienti schizofrenici*. Bollati Boringhieri, Torino 1996.
- Preti A, Cella M (2010). Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophrenia Research* 123, 1, 30-6.
- Preti A, Wilson DR (2011). Schizophrenia, Cancer and Obstetric Complications in an Evolutionary Perspective - An Empirically Based Hypothesis. *Psychiatry Investigation* 8, 2, 77-88.
- Reichenberg A, Harvey PD (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin* 133, 833-58.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 3, 241-7.
- Roncone R, Ventura J, Impallomeni M, Falloon IR, Morosini PL, Chiaravalle E, Casacchia M (1999). Reliability of an Italian standardized and expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS 4.0) in raters with high vs. low clinical experience. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100, 3, 229-36.
- Ruggeri M, Lasalvia A, Bonetto C (2013). A new generation of pragmatic trials of psychosocial interventions is needed. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 22, 111-117.
- Sanavio E, Bertolotti G, Michielin P, Vidotto G, Zott AM (1985). *Cognitive Behavioural Assessment (CBA)2.0 - Scale Primarie*. Giunti Psychometrics, Firenze.
- Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD (1999). Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *American Journal Psychiatry* 156, 1, 79-87.
- Schultze-Lutter F, Koch E (2010). *Strumento di valutazione per la propensione alla schizofrenia. Versione per bambini e adolescenti*. Giovanni Fioriti Editore, Roma.
- Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J (2010). Basic Symptoms and Ultrahigh Risk Criteria: Symptom Development in the Initial Prodromal State. *Schizophrenia Bulletin* 36, 1, 182-191.
- Sheitman BB, Lee H, Strauss R, Lieberman JA (1997). The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 23, 4, 653-661.
- Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, Roth B, Isler E, Zimmer A, Umbricht D (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin* 33, 3, 761-771.
- Souaiby L, Gaillard R, Krebs MO (2016). Duration of untreated psychosis: A state-of-the-art review and critical analysis. *Encephale* 42, 4, 361-6.
- Strauss JS, Carpenter WT (1981). *Schizophrenia*. Plenum, New York.
- Ueland T, Rund BR (2005). Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year followup study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111, 193-201.
- Vaughn C, Leff J (1976). The measurement of expressed emotion in the families of psychiatric patients. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 15, 157-65.

- Wing JK, Curtis RH, Beevor AS (1996). HoNOS: *Health of the Nation Outcome Scales: Report on Research and Development July 1993-December 1995*. Royal College of Psychiatrists, London.
- Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SB, Hadden S, Burns A (1998). Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS) research and development. *British Journal of Psychiatry* 172, 11-8.
- Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thompson N, Frangou S (2007). Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophrenia Research* 94, 221-30.
- Yung AR, McGorry PD (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 22, 2, 353-370.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey EJ, Stanford C, Godfrey K, Buckby J (2005). Mapping the onset of psychosis - the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39, 11-12, 964-971.
- Zubin J, Spring B (1977). Vulnerability - A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86, 2, 103-126.