

COGNITIVE, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND BRAIN IMAGING ASPECTS OF MENTAL DISORDERS (ASPETTI COGNITIVI, ELETTROFISIOLOGICI E DI NEUROIMMAGINE DEI DISTURBI MENTALI)

Responsabile scientifico Silvana Galderisi, Professore Ordinario di Psichiatria (SSD: MED/25)

Componenti del gruppo:

Armida Mucci, Professore Associato di Psichiatria (SSD: MED/25)

Paola Bucci, Ricercatore (SSD: MED/25)

Umberto Volpe, Ricercatore (SSD: MED/48)

Eleonora Merlotti, assegnista (2013)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE LINEE DI RICERCA DEL GRUPPO

1) Valutazione delle variabili che condizionano il funzionamento sociale nella vita reale delle persone con diagnosi di schizofrenia

Negli ultimi decenni, nonostante la provata efficacia degli strumenti terapeutici disponibili, il funzionamento sociale nella vita reale delle persone con diagnosi di schizofrenia non è migliorato in misura significativa. Di molte variabili è stato esplorato il possibile impatto sul funzionamento sociale di queste persone, ma con risultati parziali e a volte contraddittori. Le variabili in gioco possono essere suddivise schematicamente in tre categorie principali: a) aspetti legati alla malattia; b) risorse della persona; c) fattori inerenti al contesto. Il nostro gruppo di ricerca ha coordinato uno studio multicentrico, che ha coinvolto 26 centri universitari italiani, per indagare i fattori appartenenti a tutte queste categorie. Tra i fattori inerenti alla malattia sono stati valutati i sintomi negativi, la dimensione depressiva, i deficit neurocognitivi e la compromissione della cognizione sociale. Attraverso la valutazione dei fattori inerenti alla malattia nei familiari di primo grado non affetti, lo studio indaga anche la ereditabilità di tali fattori e le varianti genetiche ad essi associate, nonché la loro relazione con alcuni endofenotipi elettrofisiologici e di neuroimmagine strutturale e funzionale, rilevanti per la schizofrenia. Inoltre, viene valutato il ruolo delle risorse della persona, in particolare, lo stato di salute fisica, la resilienza, le strategie di coping, i “recovery styles” e l’autostima) e dei fattori legati al contesto (in particolare, status socio-economico della famiglia, opportunità finanziarie e lavorative, incentivi familiari e sociali, stigma e rete sociale) nel modulare l’impatto delle variabili inerenti alla malattia sul funzionamento nella vita reale.

2) Ottimizzazione del trattamento in pazienti al primo episodio di schizofrenia

Il nostro gruppo di ricerca contribuisce nell’ambito di ampi studi multicentrici europei alla valutazione dell’efficacia dei trattamenti correntemente in uso per la schizofrenia in pazienti al primo episodio di malattia, ad esplorare nuove opzioni terapeutiche, a stabilire linee guida per l’ottimizzazione della sequenza dei trattamenti antipsicotici, a valutare l’accettabilità e l’efficacia della clozapina nei pazienti nonresponder entro le prime 10 settimane dall’inizio del trattamento antipsicotico, a valutare se marcatori glutamatergici predicono la risposta a trattamenti di prima e seconda linea o se una combinazione di marcatori farmacogenetici, proteomici e metabolici possa fornire una predizione della risposta clinicamente utilizzabile. Viene, inoltre, valutata l’efficacia di un intervento psicosociale implementato su web nel migliorare l’aderenza al trattamento e l’esito funzionale negli stessi pazienti. Infine, viene indagata la natura e la prevalenza di alterazioni cerebrali strutturali nei pazienti con schizofrenia al primo episodio di malattia e la possibilità che esse predicano la risposta al trattamento successivo con antipsicotici.

In pazienti al primo episodio di malattia sono state anche indagate le relazioni tra qualità della vita e bisogni insoddisfatti di cura, nonché l’andamento longitudinale e i predittori di questi ultimi.

3) I sintomi negativi della schizofrenia: prevalenza, valutazione e studio delle basi neurobiologiche

Numerosi studi hanno mostrato che i sintomi negativi primari e persistenti condizionano sfavorevolmente l'esito funzionale dei pazienti affetti da schizofrenia. Di fatto tali sintomi caratterizzano un sottotipo di schizofrenia, la schizofrenia deficitaria (SD), che ha un esito sfavorevole e non migliora con le cure. Il nostro gruppo ha coordinato un network italiano sullo studio della schizofrenia deficitaria per verificare la stabilità e l'esito a lungo termine della SD, migliorare la valutazione e la caratterizzazione dei sintomi negativi e indagarne i substrati biologici e l'impatto sull'esito funzionale. Nell'ambito di tale linea è stata condotta la traduzione italiana e la validazione della Brief Negative Symptom Scale in un ampio campione di pazienti affetti da schizofrenia. Sono stati studiati i correlati clinici e neurobiologici dei due fattori principali di tali sintomi: anedonia/avolizione e ridotta espressione emotiva, trovando che solo il primo discrimina i pazienti con SD da quelli con il sottotipo non deficitario. Per migliorare la comprensione della patofisiologia dell'anedonia/avolizione, che potrebbe contribuire in maniera rilevante a chiarire i meccanismi neurobiologici che sottendono i sintomi negativi primari della SD, sono stati indagati i substrati neuronali di tale dimensione mediante la valutazione di indici elettrofisiologici e di Risonanza Magnetica Nucleare funzionale. Infine, nell'ambito di uno studio multicentrico europeo, è stata indagata la prevalenza, i correlati neuro cognitivi e l'impatto dei sintomi negativi persistenti sull'esito a lungo termine della malattia in un ampio campione di pazienti al primo episodio.

4) Deficit delle funzioni neurocognitive e della cognizione sociale nei pazienti affetti da schizofrenia: valutazione e interventi riabilitativi

Nei pazienti affetti da schizofrenia è stata largamente documentata la presenza di deficit a carico di diversi domini cognitivi e della cognizione sociale. Tali deficit non rappresentano un fenomeno secondario alla psicopatologia bensì una caratteristica nucleare della sindrome che interferisce con il funzionamento sociale e probabilmente rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome. La presente linea di ricerca prevede la valutazione delle funzioni cognitive e della cognizione sociale in pazienti affetti da schizofrenia, nei loro familiari non affetti e in controlli sani. È prevista la messa a punto del dato normativo italiano per la batteria di test neuropsicologici utilizzata per la valutazione delle funzioni cognitive (MATRICS Consensus Cognitive Battery), nonché la traduzione e l'adattamento in lingua italiana di uno dei test utilizzati per la valutazione della cognizione sociale (The Awareness of Social Inference Test). Sono stati messi a punto e dal nostro gruppo di ricerca un training cognitivo individualizzato e un training delle abilità sociali. Di tali training sono state valutate l'efficacia nel migliorare le funzioni cognitive e l'impatto sul funzionamento sociale in pazienti con schizofrenia, attraverso la collaborazione con centri di salute mentale campani. Nell'ultimo anno considerato (2013) è stata avviata una collaborazione con un centro di eccellenza per la riabilitazione cognitiva al King's College di Londra, per curare la traduzione e la validazione del programma CiRCUiTS, messo a punto da tale centro.

5) Le basi neurobiologiche dei disturbi dell'alimentazione: indici neurocognitivi, elettrofisiologici e di neuroimaging funzionale

Studi che hanno indagato la presenza di deficit cognitivi in pazienti con disturbi del comportamento alimentare hanno riportato pattern eterogenei di disfunzione cognitiva e, in alcuni casi, nessuna compromissione. La presente linea di ricerca ha lo scopo di indagare il profilo neurocognitivo in un ampio campione di pazienti con bulimia nervosa (BN) mediante la valutazione di diversi domini cognitivi e di indagare l'eventuale influenza delle variabili demografiche, psicopatologiche, temperamentali e neuroendocrine sulla prestazione neurocognitiva delle pazienti. Inoltre, vengono indagate alcune componenti elettrofisiologiche quali la N200, la P300 e la slow wave, che valutano le diverse fasi dell'elaborazione delle informazioni, allo scopo di chiarire le basi neurobiologiche dell'impulsività riscontrata nelle pazienti con BN.

Mediante uno studio di neuroimmagine funzionale, viene indagata la presenza di una disfunzione delle aree cerebrali coinvolte nella percezione dell'immagine del proprio corpo e degli stimoli correlati al cibo in pazienti con anoressia nervosa (AN) o con BN. Vengono, infine, indagate le relazioni tra le eventuali anomalie riscontrate nel funzionamento cerebrale e le caratteristiche genetiche, ormonali, cognitive e di personalità dei soggetti con AN o BN.

ATTIVITA' NEL TRIENNIO 2011-2013

a) Interazione con gruppi di ricerca dell'Ateneo, operanti nei seguenti Dipartimenti

- Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale
- Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie
- Dipartimento di Medicina Sperimentale

b) Partecipazione a progetti di ricerca

- 1) European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). Finanziato dall'European Group for Research in Schizophrenia (EGRIS).
- 2) "Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe". Finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del 7° Programma Quadro.
- 3) "Network italiano per la ricerca sulle psicosi - Studio multicentrico sui fattori che condizionano il funzionamento sociale nella vita reale delle persone con diagnosi di schizofrenia". Finanziato dalla Società Italiana di Psicopatologia (SOPSI), dalla Società Italiana di Psichiatria Biologica (SIPB) e dalle Aziende Farmaceutiche Roche, Lilly, Astra-Zeneca, Lundbeck and Bristol-Myers Squibb.
- 4) "Studio multicentrico sui fattori che condizionano il funzionamento sociale nella vita reale delle persone con diagnosi di schizofrenia". Programma di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) cofinanziato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR).
- 5) Reward system and primary negative symptoms in schizophrenia. Finanziato dalla Compagnia di San Paolo nell'ambito del Programma Neuroscienze.
- 6) Perception of body shape and food stimuli in eating disorders: a functional imaging study. Finanziato dalla Compagnia di San Paolo nell'ambito del Programma Neuroscienze.

c) Prodotti

1. Bucci P, Piegari G, Mucci A, Merlotti E, Chieffi M, De Riso F, De Angelis M, Di Munzio W, Galderisi S. Neurocognitive individualized training versus social skills individualized training: a randomized trial in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):69-75.
2. Merlotti E, Mucci A, Volpe U, Montefusco V, Monteleone P, Bucci P, Galderisi S. Impulsiveness in patients with bulimia nervosa: electrophysiological evidence of reduced inhibitory control. *Neuropsychobiology.* 2013;68(2):116-23.
3. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Kirkpatrick B, Pini S, Rossi A, Vita A, Maj M. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res.* 2013 Jun;147(1):157-62.
4. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Fleischhacker WW, Kahn RS; Eufest Study Group. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(3):196-204.
5. Costa M, Squassina A, Congiu D, Chillotti C, Niola P, Galderisi S, Pistis M, Del Zompo M. Investigation of endocannabinoid system genes suggests association between peroxisome proliferator activator receptor- α gene (PPARA) and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(7):749-59.

6. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Derks EM, Boter H, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, López-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Gaebel W, Fleischhacker WW; EUFEST study group. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr Res.* 2013;147(1):132-9.
7. Volpe U, Mucci A, Quarantelli M, Galderisi S, Maj M. Dorsolateral prefrontal cortex volume in patients with deficit or nondeficit schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37(2):264-9.
8. Volpe U, Fiorillo A, Luciano M, Del Vecchio V, Palumbo C, Calò S, Piras S, Signorelli M, Filippo D, Piselli M, De Fazio P, Gotelli S, Bardicchia F, Cerveri G, Ferrari S, Mulè A, Ribolsi M, Sampogna G, De Rosa C, Sartorius N. Pathways to mental health care in Italy: Results from a multicenter study. *Int J Soc Psychiatry.* 2013 Sep 19;60(5):508-513.
9. Galderisi S, Bucci P, Üçok A, Peuskens J. No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2012;27(6):406-8.
10. Helldin L, Cavallaro R, Galderisi S. A functional comparison of patients with schizophrenia between the North and South of Europe. *Eur Psychiatry.* 2012;27(6):442-4.
11. Landolt K, Rössler W, Burns T, Ajdacic-Gross V, Galderisi S, Libiger J, Naber D, Derks EM, Kahn RS, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Unmet needs in patients with first-episode schizophrenia: a longitudinal perspective. *Psychol Med.* 2012;42(7):1461-73.
12. Landolt K, Rössler W, Burns T, Ajdacic-Gross V, Galderisi S, Libiger J, Naber D, Derks EM, Kahn RS, Fleischhacker WW. The interrelation of needs and quality of life in first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(3):207-16.
13. Dollfus S, Alary M, Razafimandimby A, Preliceanu D, Rybakowski JK, Davidson M, Galderisi S, Libiger J, Hranov LG, Hummer M, Boter H, Peuskens J, Kahn RS, Fleischhacker WW; EUFEST Group. Familial sinistrality and handedness in patients with first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Laterality.* 2012;17(2):217-24.
14. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Bellodi L, Cassano GB, Santonastaso P, Erzegovesi S, Favaro A, Mauri M, Monteleone P, Maj M. Neurocognitive functioning in bulimia nervosa: the role of neuroendocrine, personality and clinical aspects. *Psychol Med.* 2011 Apr;41(4):839-48.
15. Schäfer I, Burns T, Fleischhacker WW, Galderisi S, Rybakowski JK, Libiger J, Rössler W, Molodynski A, Edlinger M, Piegari G, Hrnčiarova J, Gorna K, Jaeger M, Fett AK, Hissbach J, Naber D. Attitudes of patients with schizophrenia and depression to psychiatric research: a study in seven European countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011 Feb;46(2):159-65
16. Capuano A, Ruggiero S, Vestini F, Ianniello B, Rafaniello C, Rossi F, Mucci A. Survival from coma induced by an intentional 36-g overdose of extended-release quetiapine. *Drug Chem Toxicol.* 2011;34(4):475-7.

d) Collaborazioni scientifiche con Università ed Enti sia nazionali che internazionali

- 1) University of California, Los Angeles, USA
- 2) King's College di Londra
- 3) University of Temple, Philadelphia, PA, USA
- 4) University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland
- 5) University Medical Center Utrecht (NL)
- 6) National Institute for Health and Medical Research (FR)
- 7) University of Manchester (UK)
- 8) University of Heidelberg -Central Institute of Mental Health (DE)
- 9) Technische Universität München (DE)
- 10) Mental Health Services – Capital Region of Denmark (DK)
- 11) Servicio Madrileño de Salud (ES)
- 12) Innsbrück University Clinics (AT)
- 13) Katholieke Universiteit Leuven (BE)

- 14) Sheba Medical Centre Tel Hashomer Ramat Gan Israel (IL)
- 15) Proznan University of Medical Sciences (PL)
- 16) Clenia Schloessli AG (CH)
- 17) Ludwig-Maximilians-University Munich (DE)
- 18) Seconda Università di Napoli (IT)
- 19) “Professor Obregia” Academic Psychiatric Hospital (RO)
- 20) Helmholtz Center Munich - National Research Center for Environmental Health (DE)
- 21) Univerzita Karlova V Praze (CZ)
- 22) Tangent Data s.r.l (RO)
- 23) Università Federico II di Napoli
- 24) Università di Torino
- 25) Università di Novara
- 26) Università di Milano
- 27) Università di Brescia
- 28) Università di Genova
- 29) Università di Padova
- 30) Università di Bologna
- 31) Università di Parma
- 32) Università di Firenze
- 33) Università di Firenze
- 34) Università di Pisa
- 35) Università di Siena
- 36) Università de L’Aquila
- 37) Università di Chieti
- 38) Università di Roma La Sapienza
- 39) Università di Roma Tor Vergata
- 40) Università di Salerno
- 41) Università di Bari
- 42) Università di Catania
- 43) Università di Cagliari
- 44) Università degli Studi di Foggia
- 45) IRCCS SDN di Napoli

Categorie ISI-WEB di riferimento

PSYCHIATRY

NEUROIMAGING

NEUROSCIENCES

REHABILITATION

PSYCHOLOGY, EXPERIMENTAL

PSYCHOLOGY, SOCIAL

Settori Scientifico-Disciplinari di riferimento

MED/25

MED/48

Settori ERC

LS5_12 Psychiatric disorders (e.g. schizophrenia, autism, Tourette’s syndrome, obsessive compulsive disorder, depression, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder)

LS5_7 Cognition (e.g. learning, memory, emotions, speech)

LS5_10 Neuroimaging and computational neuroscience

ELENCO DEI LABORATORI

Laboratorio di Neurofisiologia e Neuroimmagine (Neurophysiology and Brain Imaging Laboratory)

Gruppo di riferimento: Cognitive, electrophysiological and brain imaging aspects of mental disorders (Aspetti cognitivi, elettrofisiologici e di neuroimmagine dei disturbi mentali)

Responsabile scientifico: Prof.ssa Silvana Galderisi

Responsabile della sicurezza: Prof.ssa Armida Mucci

Categorie ISI Web:

PSYCHIATRY

NEUROIMAGING

NEUROSCIENCES

PSYCHOLOGY, BIOLOGICAL

PSYCHOLOGY, EXPERIMENTAL

Categorie ERC:

LS5_12 Psychiatric disorders (e.g. schizophrenia, autism, Tourette's syndrome, obsessive compulsive disorder, depression, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder)

LS5_10 Neuroimaging and computational neuroscience

SSD di riferimento:

MED/25

M-PSI/02

Laboratorio di Neuropsicologia (Neuropsychology Laboratory)

Gruppo di riferimento: Cognitive, electrophysiological and brain imaging aspects of mental disorders (Aspetti cognitivi, elettrofisiologici e di neuroimmagine dei disturbi mentali)

Responsabile scientifico: Prof.ssa Silvana Galderisi

Responsabile della sicurezza: Prof.ssa Armida Mucci

Categorie ISI Web:

PSYCHIATRY

NEUROSCIENCES

PSYCHOLOGY, SOCIAL

PSYCHOLOGY, EXPERIMENTAL

Categorie ERC:

LS5_12 Psychiatric disorders (e.g. schizophrenia, autism, Tourette's syndrome, obsessive compulsive disorder, depression, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder)

LS5_7 Cognition (e.g. learning, memory, emotions, speech)

SSD di riferimento:

MED/25

M-PSI/02

Laboratorio di Riabilitazione Cognitiva e Psicosociale (Cognitive and psychosocial rehabilitation)

Gruppo di riferimento: Cognitive, electrophysiological and brain imaging aspects of mental disorders (Aspetti cognitivi, elettrofisiologici e di neuroimmagine dei disturbi mentali)

Responsabile scientifico: Prof.ssa Silvana Galderisi

Responsabile della sicurezza: Prof.ssa Armida Mucci

Categorie ISI Web:

PSYCHIATRY

NEUROSCIENCES

REHABILITATION

Categorie ERC:

LS5_12 Psychiatric disorders (e.g. schizophrenia, autism, Tourette's syndrome, obsessive compulsive disorder, depression, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder)

SSD di riferimento:

MED/25

MED/48