

Stati Mentali a Rischio: stadiazione e indicatori psicobiologici del rischio

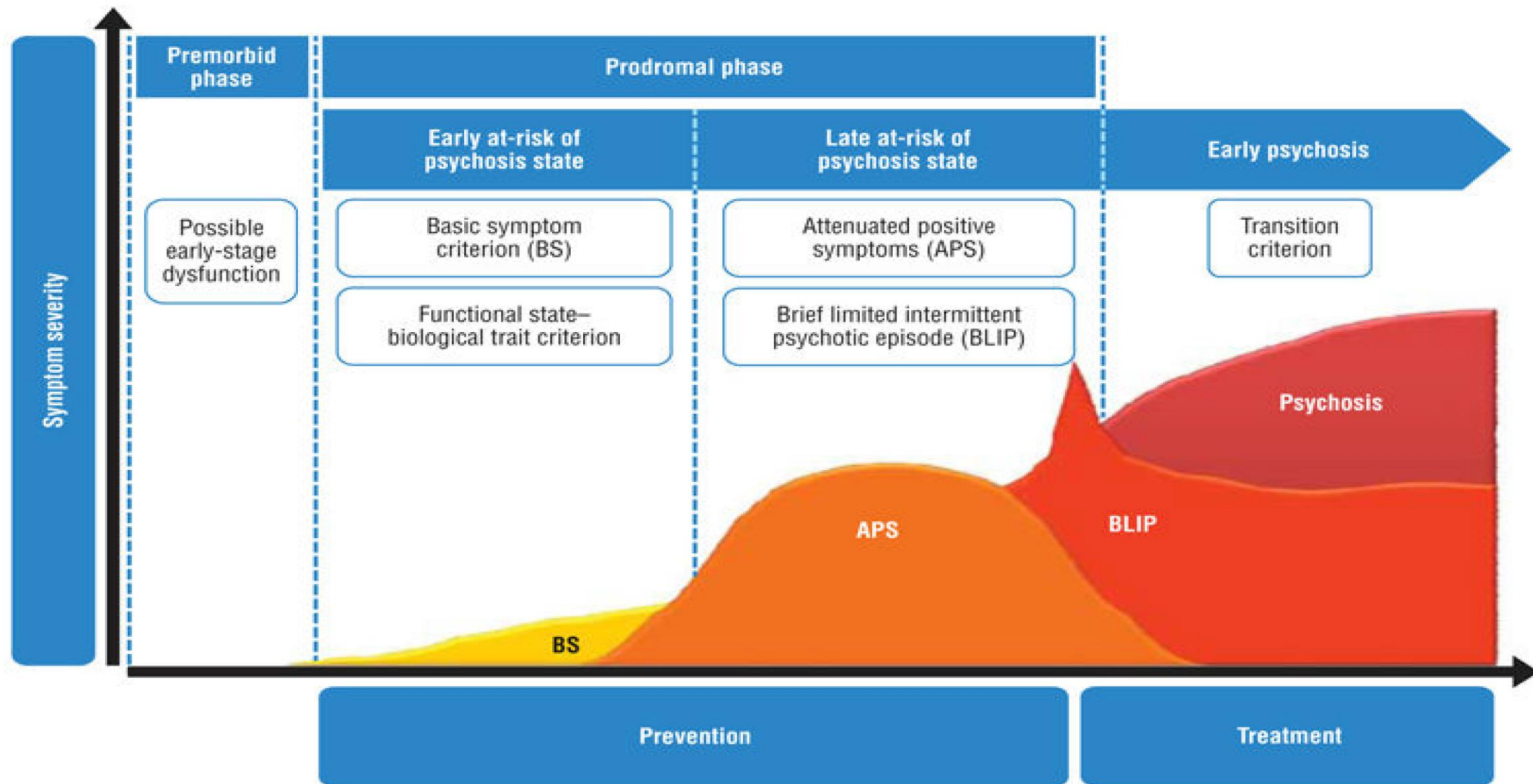
OVERVIEW

- Il modello ARMS del Riconoscimento Precoce
- Indicatori Psicobiologici del Rischio
- Nuove strategie di Stadiazione Clinica
- Conclusioni

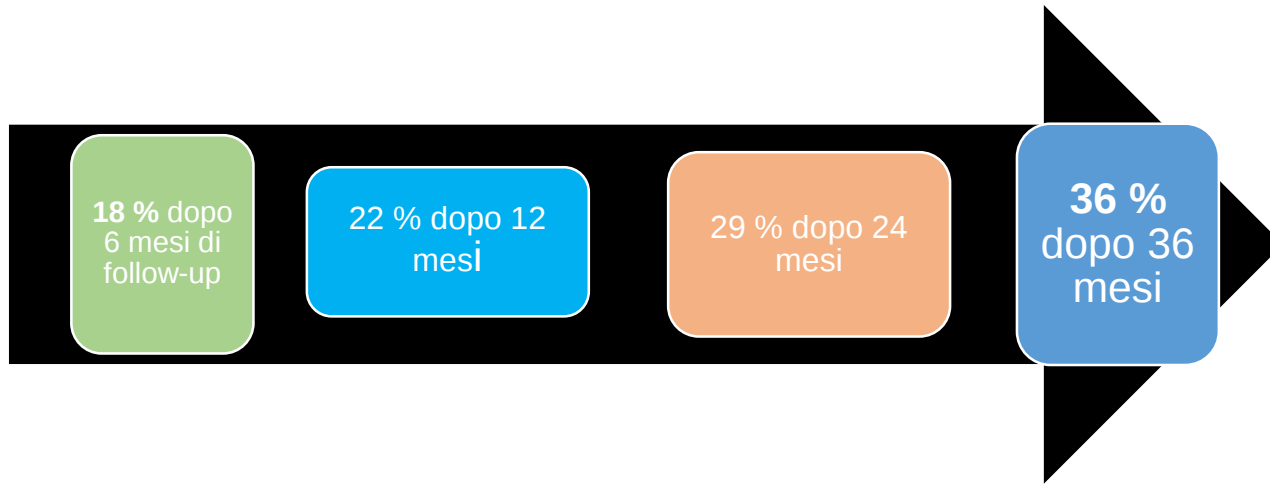
OVERVIEW

- **Il modello ARMS del Riconoscimento Precoce**
- Indicatori Psicobiologici del Rischio
- Nuove strategie di Stadiazione Clinica
- Conclusioni

ALTO RISCHIO CLINICO PER LA PSICOSI (CLINICAL HIGH-RISK for PSYCOSIS: CHR-P)



TRANSIZIONE in Psicosi



- Crisi situazionale
- Assunzione di Sostanze
- Prodromo di un altro disturbo mentale (es. depressione)
- Lo sviluppo psicotico è stato evitato grazie a nuove circostanze (aumento del supporto sociale; maggiore capacità di adattamento; interventi terapeutici):
«**Falso Falso Positivo**»

Il modello è stato criticato per la sua bassa specificità nella predizione di psicosi. Solo circa un terzo dei soggetti a rischio transita a psicosi

C'è un rischio sostanziale di **falsi positivi**. Si tratta di soggetti che, pur presentando tipiche caratteristiche prodromiche, non necessariamente andranno incontro allo sviluppo del disturbo psicotico.

Outcomes of Nontransitioned Cases in a Sample at Ultra-High Risk for Psychosis

Ashleigh Lin, Ph.D.

Stephen J. Wood, Ph.D.

Barnaby Nelson, Ph.D.

Amanda Beavan, B.Sc.

Patrick McGorry, M.D., Ph.D.,
F.R.A.N.Z.C.P.

Alison R. Yung, M.D.,
F.R.A.N.Z.C.P.

Objective: Two-thirds of individuals identified as at ultra-high risk for psychosis do not develop psychotic disorder over the medium term. The authors examined outcomes in a group of such patients.

Method: Participants were help-seeking individuals identified as being at ultra-high risk for psychosis 2–14 years previously. The 226 participants (125 female, 101 male) completed a follow-up assessment and had not developed psychosis. Their mean age at follow-up was 25.5 years (SD=4.8).

Results: At follow-up, 28% of the participants reported attenuated psychotic symptoms. Over the follow-up period, 68% experienced nonpsychotic disorders: mood disorder in 49%, anxiety disorder in 35%, and substance use disorder in 29%. For the majority (90%), nonpsychotic disorder was present at baseline, and it persisted for

52% of them. During follow-up, 26% of the cohort had remission of a disorder, but 38% developed a new disorder. Only 7% did not experience any disorder at baseline or during follow up. The incidence of nonpsychotic disorder was associated with more negative symptoms at baseline. Female participants experienced higher rates of persistent or recurrent disorder. Meeting criteria for brief limited intermittent psychotic symptoms at intake was associated with lower risk for persistent or recurrent disorder.

Conclusions: Individuals at ultra-high risk for psychosis who do not transition to psychosis are at significant risk for continued attenuated psychotic symptoms, persistent or recurrent disorders, and incident disorders. Findings have implications for ongoing clinical care.

BASSA SPECIFICITA'

La maggior parte di soggetti con caratteristiche prodromiche vanno incontro ad una molteplicità di outcomes

Remissione sintomatica: 7%

Persistenza sintomi CHR-P: 28%

Altre condizioni psicopatologiche: 68%

- Depressione
- Disturbo d'Ansia
- Disturbo Bipolare
- Abuso di sostanze

Predittori di Transizione verso la Psicosi

**Markers Strutturali, Funzionali
Elettrofisiologici, Infiammatori**

Markers Genetici

Predittori Neuropsicologici

Fattori di Rischio Ambientali

La tendenza della ricerca negli ultimi 20 anni è il tentativo di identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare psicosi individuando vari **indicatori di vulnerabilità** nonché la loro interazione/correlazione al fine di quantificare il rischio portato da ciascun singolo soggetto.

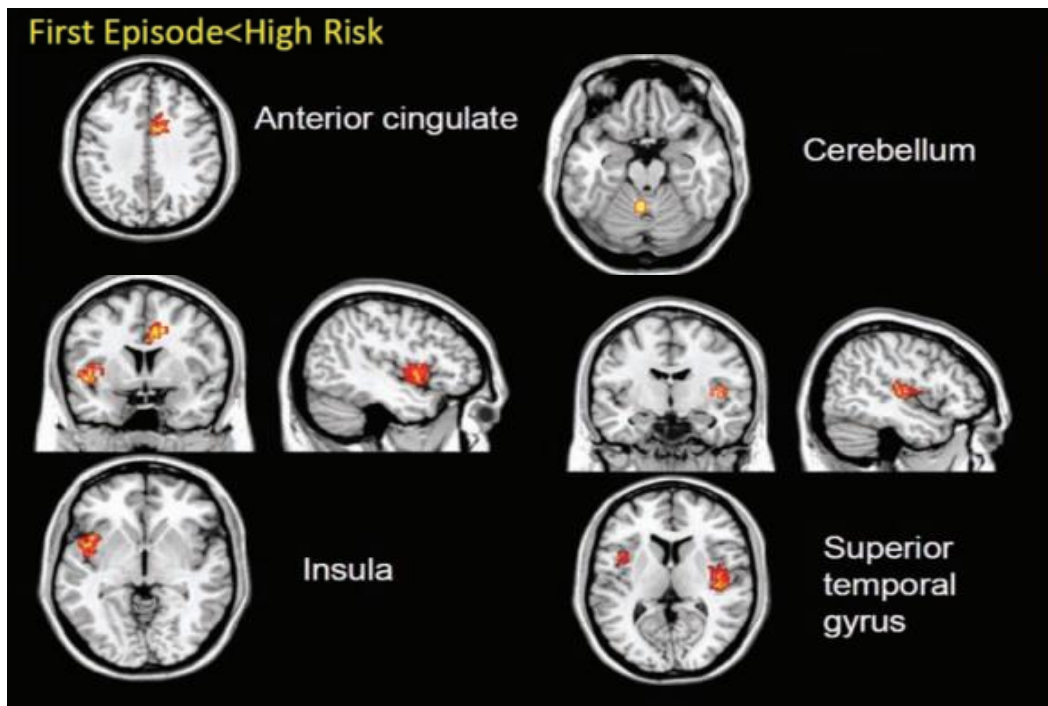
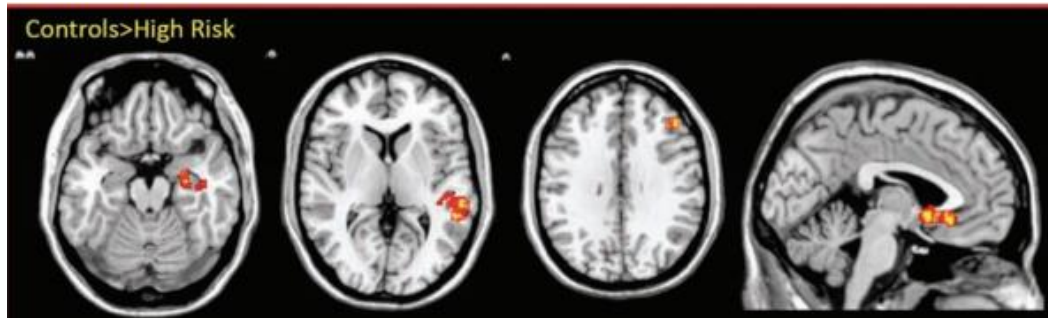


OVERVIEW

- Il modello ARMS del Riconoscimento Precoce
- **Indicatori Psicobiologici del Rischio**
- Nuove strategie di Stadiazione Clinica
- Conclusioni

Neuroanatomical Maps of Psychosis Onset: Voxel-wise Meta-Analysis of Antipsychotic-Naive VBM Studies

Paolo Fusar-Poli^{*1}, Joaquim Radua¹, Philip McGuire¹, and Stefan Borgwardt^{1,2}



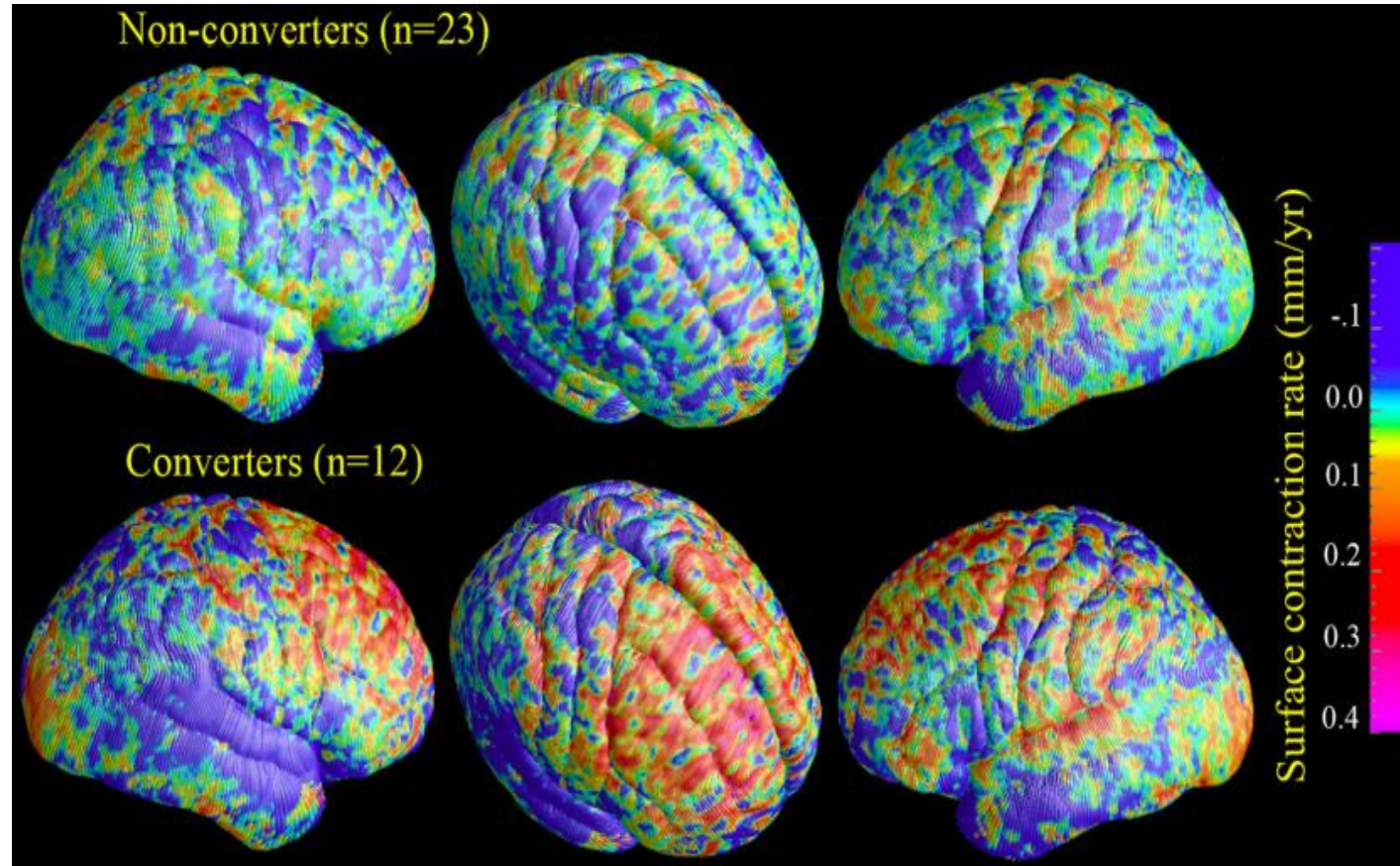
La metanalisi di 14 studi VBM ha mostrato che gli individui **UHR** (n=198) presentavano significative **riduzioni di GM** nel giro frontale medio, nel giro temporale medio e superiore, nell' ippocampo, nel paraippocampo, nel cingolo anteriore rispetto ai **HC**.

E' stato dimostrato che gli individui UHR che successivamente sviluppano psicosi (UHR-P) rispetto agli individui **UHR** hanno **volumi GM del giro temporale superiore, del giro del cingolo, del cervelletto e dell'insula** ridotti.

Tali esiti implicano che un'ulteriore perdita di volume può verificarsi in strutture specifiche (giro temporale) durante la fase di transizione.

Progressive Brain Structural Changes Mapped as Psychosis Develops in 'At Risk' Individuals

Daqiang Sun^{a,b}, Lisa Phillips^c, Dennis Velakoulis^a, Alison Yung^d, Patrick D. McGorry^d, Stephen J. Wood^a, Theo G. M. van Erp^b, Paul M. Thompson^e, Arthur W. Toga^e, Tyrone D. Cannon^b, and Christos Pantelis^{a,f}

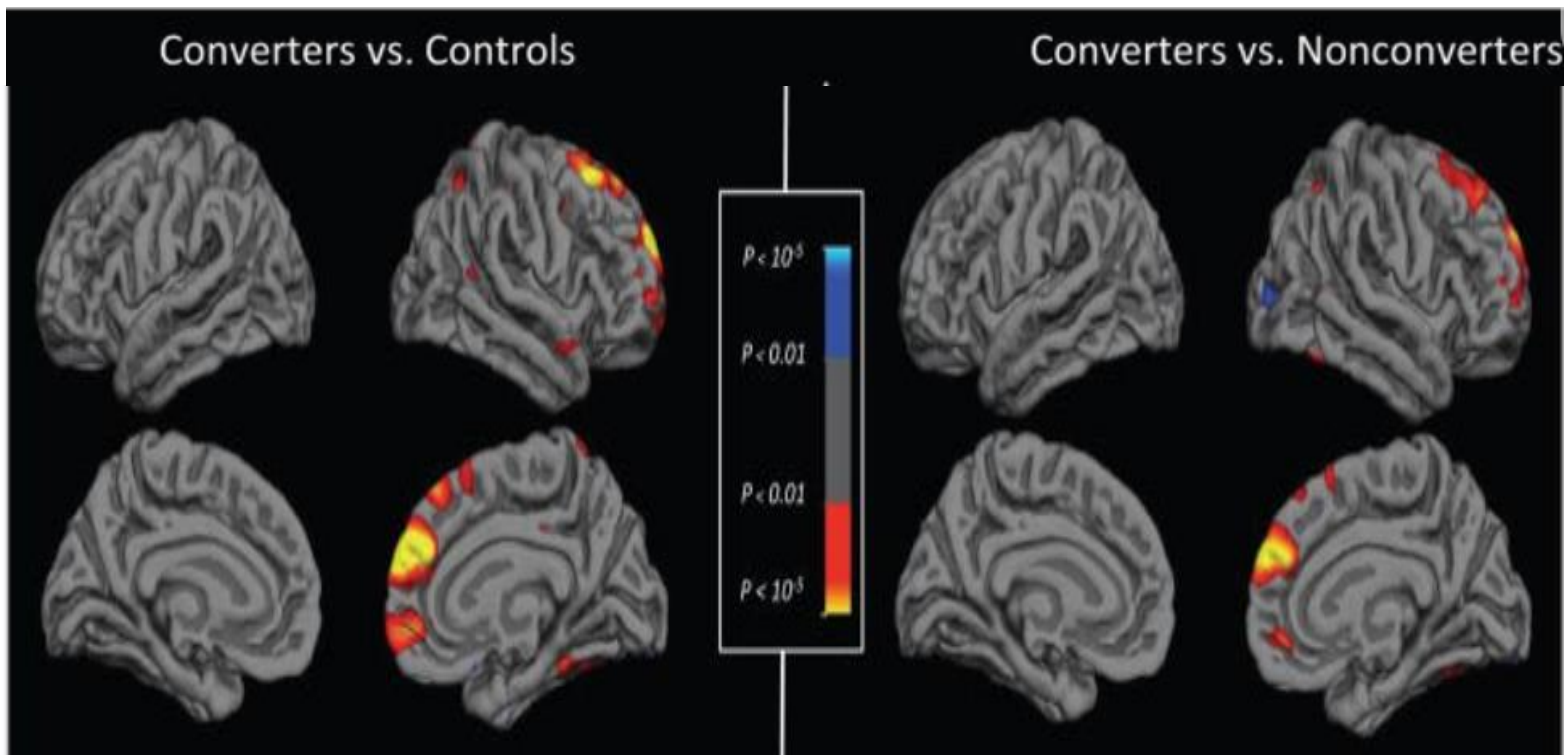


35 individui a rischio ultra-alto (UHR) di sviluppare psicosi, di cui 12 hanno manifestato un esordio psicotico dopo **un anno di follow-up** ("converters"), hanno partecipato a uno studio longitudinale di risonanza magnetica strutturale.

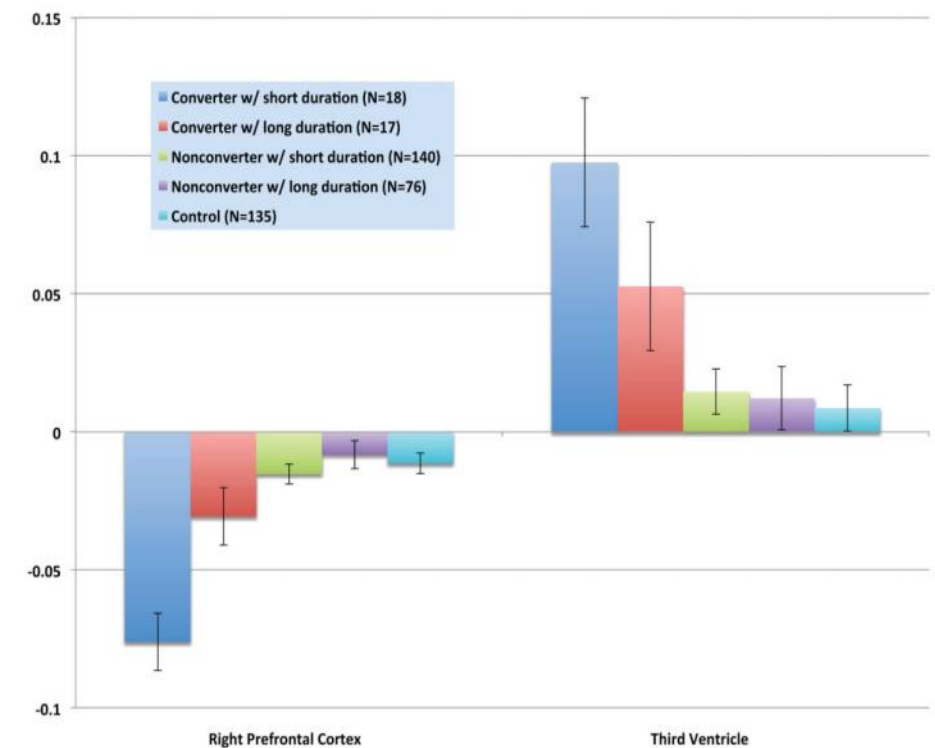
Sun e colleghi, utilizzando una tecnica di pattern matching, hanno scoperto che il **tasso di contrazione** superficiale era significativamente esagerato nel **lobo frontale** di UHR-P rispetto a UHR-NP.

Progressive Reduction in Cortical Thickness as Psychosis Develops: A Multisite Longitudinal Neuroimaging Study of Youth at Elevated Clinical Risk

Tyrone D. Cannon, PhD^{1,8}, Yoonho Chung, BS¹, George He, PhD¹, Daqiang Sun, MD, PhD²,



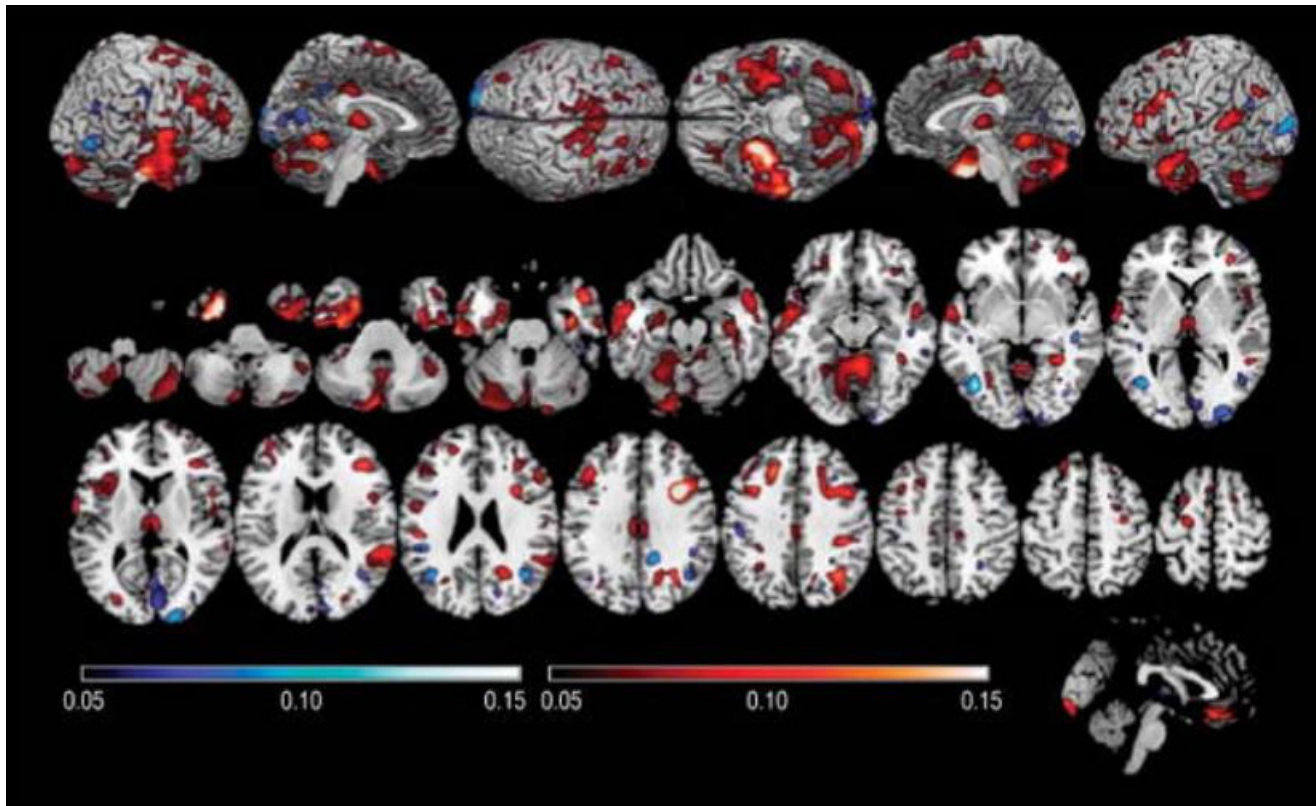
L'assottigliamento corticale della corteccia frontale e orbitofrontale si verifica ad un ritmo significativamente più veloce in UHR-P rispetto a HC e UHR-NP.



Gli individui UHR-P con una **durata più breve dei sintomi prodromici (<26 mesi)** avevano una **riduzione più ripida dello spessore corticale prefrontale** rispetto a quelli con più lunga durata dei sintomi prodromici (>26 mesi).

Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in At-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition

Nikolaos Koutsouleris, MD, Eva M. Meisenzahl, MD, Christos Davatzikos, PhD, Ronald Bottlender, MD, Thomas Frodl, MD, Johanna Scheuerecker, BA, Gisela Schmitt, MD, Thomas Zetsche, MD, Petra Decker, BA, Maximilian Reiser, MD, Hans-Jürgen Möller, MD, and Christian Gaser, PhD



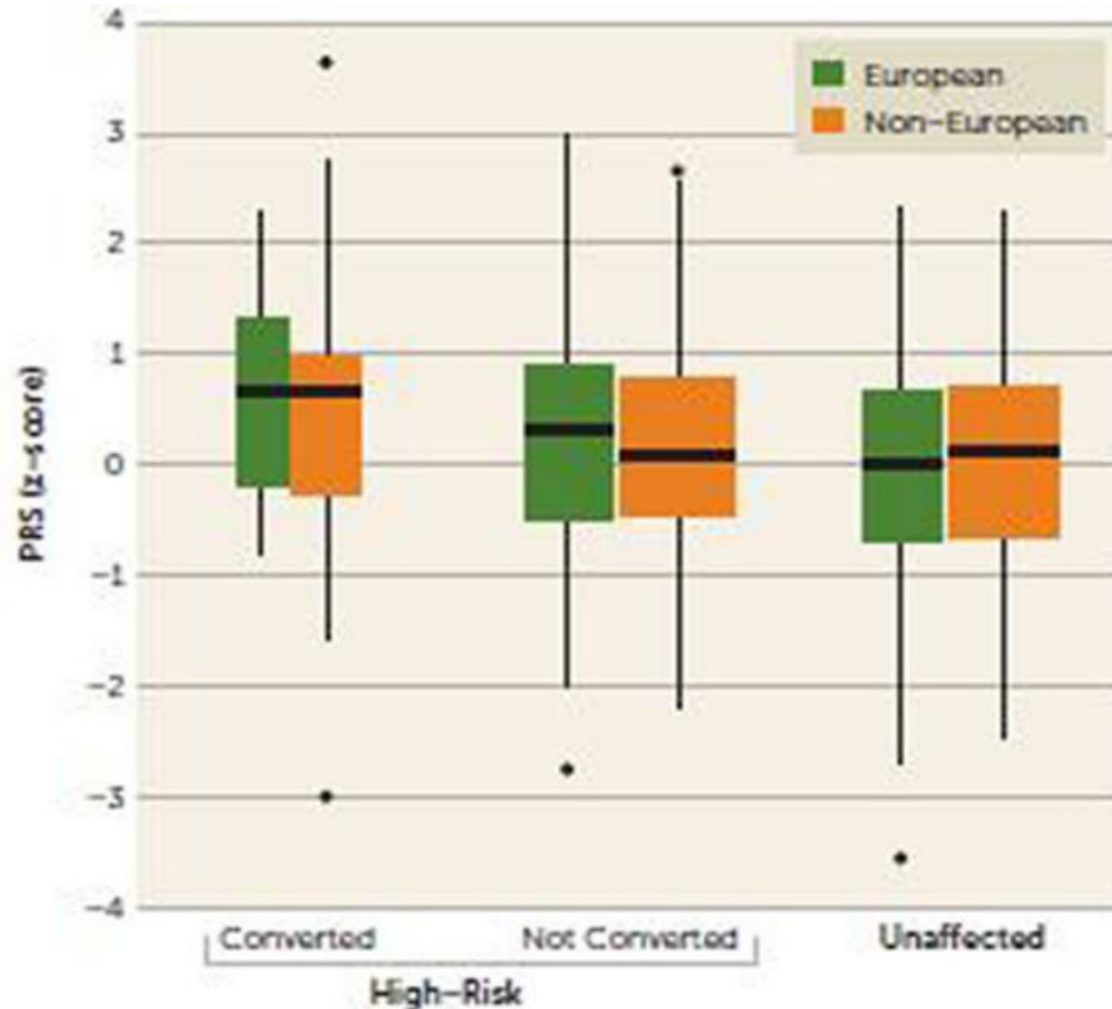
Differenze cerebrali strutturali tra individui ARMS-T e non ARMS-NT durante un follow-up di 4 anni: Riduzione della *materia grigia* nelle strutture cerebrali Prefrontali, Temporal, Cingolate, Insulari e subcorticali nel primo gruppo rispetto al secondo

Hanno come obiettivo quello di assegnare ad un dato una determinata classe di appartenenza attribuendogli un valore predittivo

L'accuratezza complessiva della classificazione a 3 gruppi HC vs ARMS-NT vs ARMS-T è stata **dell'82%**

Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk

Perkins DO, Olde Loohuis L, Barbee J, Ford J,



I punteggi di rischio poligenico (**PRS, Polygenic Risk Score**), rappresentano il numero totale di varianti genetiche associate al rischio di sviluppare psicosi.

Il PRS è più elevato nei soggetti che hanno sviluppato la psicosi rispetto a coloro che non l'hanno sviluppata

Lo studio indica che un punteggio di rischio poligenico potrebbe aiutare ad indentificare gli individui a rischio di sviluppare la psicosi

Am J Psychiatry. 2020 February 01; 177(2): 155–163.

A dopamine receptor D2 genetic polymorphism associated with transition to mental disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis

Julia Hataqami Marques.¹ Leda Leme Talib.^{1,2} Lucas Hortêncio.¹ Julio Cesar Andrade.¹

Objectives: To test the association of 45 single nucleotide polymorphisms (SNPs) with transition to psychiatric disorders in a cohort of individuals at ultrahigh risk (UHR) mental state for psychosis.

Methods: Through general population screening, 88 non-help-seeking UHR subjects and 130 healthy control individuals were genotyped for 45 SNPs related to psychosis. They were followed for a mean of 2.5 years, and conversion to psychotic and to general psychiatric disorders was assessed. Genotype frequencies between controls, converters, and non-converters were analyzed.

Results: There were no differences in sociodemographics between controls and UHR. Also, UHR converters and non-converters had no differences in their baseline symptoms scores. The dopamine receptor D2 gene (*DRD2*) SNP rs6277 was significantly more common among UHR who transitioned to psychosis ($p < 0.001$) and to UHR who transitioned to any psychiatric disorders ($p = 0.001$) when compared to UHR who did not transition. The rs6277 T allele was related to psychiatric morbidity in a dose-response fashion, being significantly more frequent in UHR converters than UHR non-converters and control subjects ($p = 0.003$).

Conclusion: Our findings suggest that rs6277 could potentially constitute a genetic marker of transition to psychiatric disorders in subjects with at-risk mental states, warranting further investigation in larger samples.

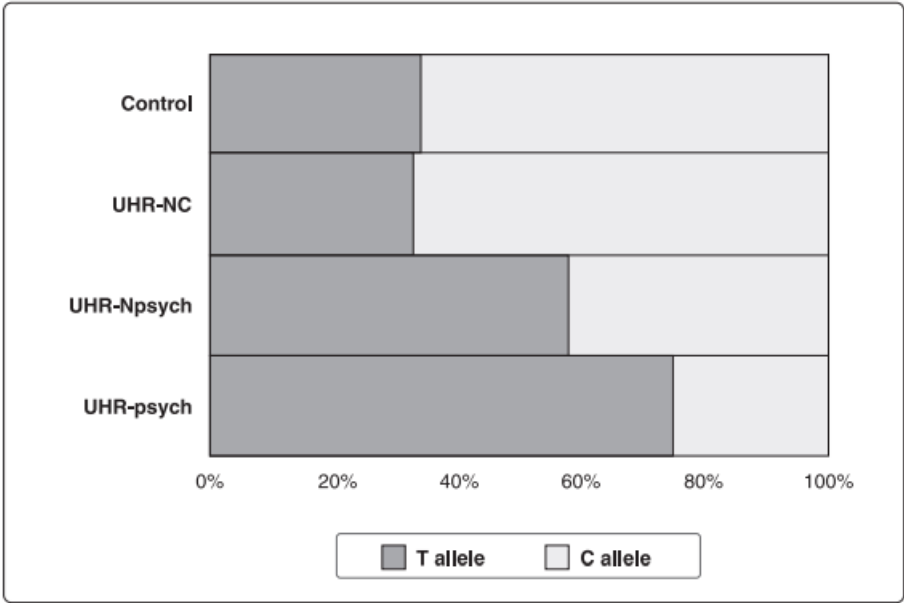
Table 2 Genotype frequency in UHR groups and control subjects

Variable	UHR-C (n=16)	Controls + UHR-NC (n=205)	p-value	UHR-C (n=16)	UHR-NC (n=72)	p-value
Rs6277						
TT	43.8 ^a	11.6 ^b	0.001	43.8 ^b	7.4 ^a	< 0.001
CT	37.5 ^a	45.5 ^a		37.5 ^a	49.5 ^a	
CC	18.8 ^a	42.9 ^a		18.8 ^a	44.1 ^a	

Data presented as percentage.

Differenze significative nelle frequenze del polimorfismo rs6277 (C/T) del gene DRD2, il quale codifica per il recettore D2 sono state trovate tra individui at risk mental state.

La frequenza dell'allele T è risultata significativamente più alta in coloro che sviluppavano la psicosi ed individui che non sviluppavano psicosi.



Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis

A Meta-analysis

JAMA Psychiatry. 2013

Paolo Fusar-Poli, MD, PhD; Giacomo Deste, MD; Renata Smieskova, PhD; Stefano Barlati, MD; Alison R. Yung, MD; Oliver Howes, BM, BCh, MA, MRCPsych, PhD, DM; Rolf-Dieter Stieglitz, PhD; Antonio Vita, MD, PhD; Philip McGuire, BSc, MB, ChB, MD, PhD, FRCPsych; Stefan Borgwardt, MD, PhD

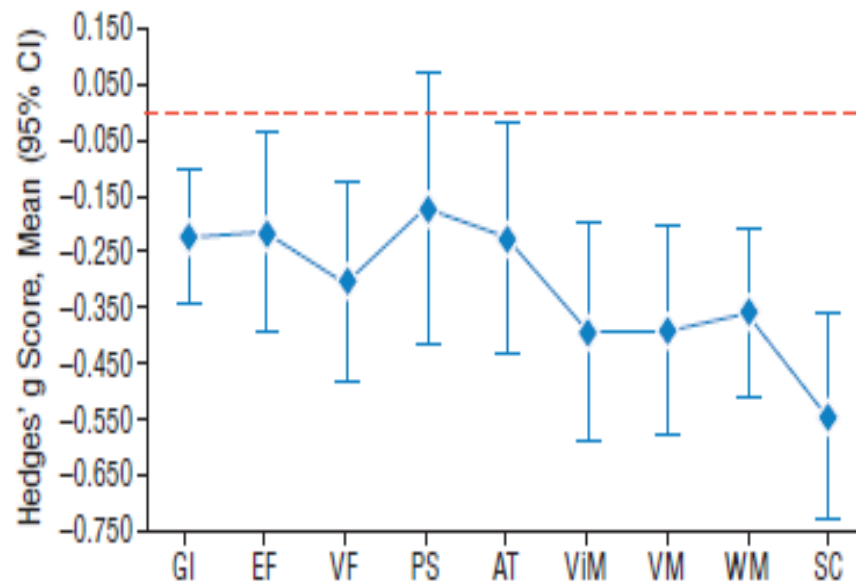


Figure 2. Cognitive functioning in subjects at clinical high risk (HR) for psychosis compared with controls (C) across the neurocognitive and social cognition (SC) domains.

AT indicates attention; EF, executive functioning; GI, general intelligence; PS, processing speed; VF, verbal fluency; ViM, visual memory; VM, verbal memory; WM, working memory.

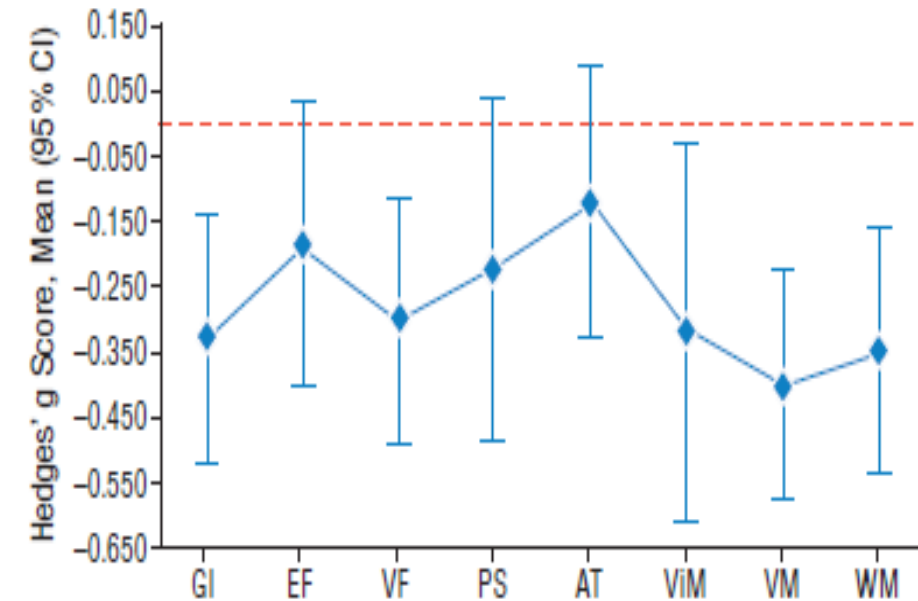


Figure 4. Cognitive functioning in clinical high-risk subjects who later developed psychosis (HR-T) compared with HR subjects who did not develop a psychotic disorder (HR-NT).

(Bora et al., 2014; Allott et al., 2014; Lee et al., 2015; Hauser et al., 2017)

Psychosis Prediction: Stratification of Risk Estimation With Information-Processing and Premorbid Functioning Variables

Dorien H. Nieman^{*1,5}, Stephan Ruhrmann^{2,5}, Sara Dragt¹, Francesca Soen¹, Mirjam J. van Tricht^{1,3}, Johannes H. T. M. Koelman³, Lo J Bour³, Eva Velthorst¹, Hiske E. Becker¹, Mark Weiser⁴, Don H. Linszen¹, and Lieuwe de Haan¹

Schizophrenia Bulletin vol. 40 no. 6 pp. 1482–1490, 2014

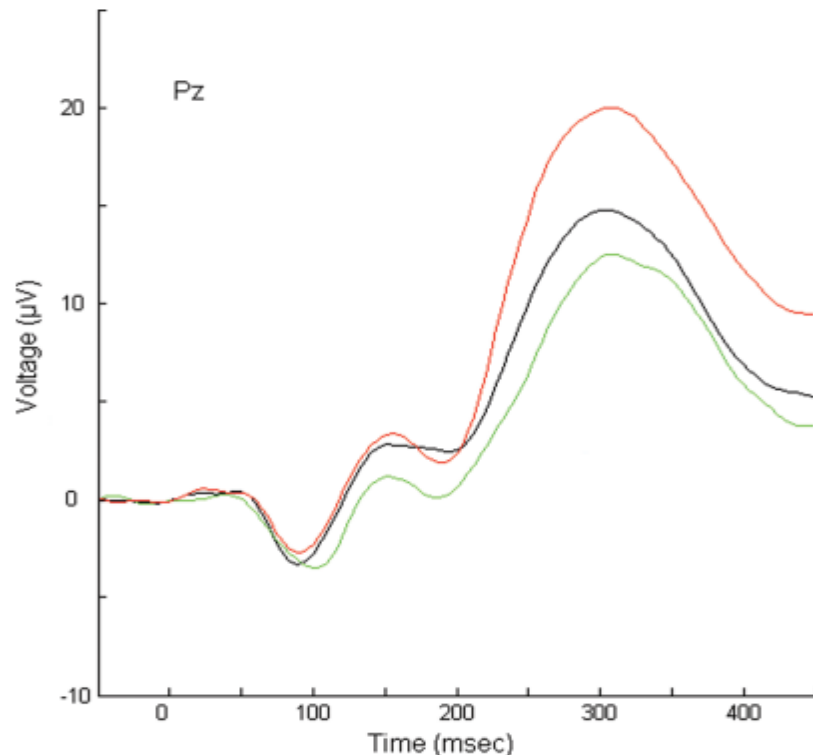


Fig. 1. Grand average target waveforms for each group at Pz. Subjects clinically at high risk (CHR) with transition to psychosis = green, lower line; CHR subjects without transition = black, middle line; and control group = red, upper line. Pz, midline parietal.

L'onda P300 è stata concettualizzata come un indice dei processi cognitivi che appaiono sui tracciati EEG come una grande componente positiva che **raggiunge il picco in circa 300 msec dopo lo stimolo.**

Il paradigma utilizzato per ottenere la P300 è un **paradigma di oddball**. **Le anomalie della P300 riflettono la mancata assegnazione di risorse di attenzione o deficit nell'elaborazione delle informazioni.**

L'ampiezza della P300 è un forte candidato quale predittore sviluppo di a psicosi come dimostrato dallo studio di Nieman e colleghi.

Prediction of transition to psychosis from an at-risk mental state using structural neuroimaging, genetic, and environmental data

Vânia Tavares^{1,2}, Evangelos Vassos^{3,4}, Andre Marquand^{5,6},

Introduction: Psychosis is usually preceded by a prodromal phase in which patients are clinically identified as being at in an "At Risk Mental State" (ARMS). A few studies have demonstrated the feasibility of predicting psychosis transition from an ARMS using structural magnetic resonance imaging (sMRI) data and machine learning (ML) methods. However, the reliability of these findings is unclear due to possible sampling bias. Moreover, the value of genetic and environmental data in predicting transition to psychosis from an ARMS is yet to be explored.

Methods: In this study we aimed to predict transition to psychosis from an ARMS using a combination of ML, sMRI, genome-wide genotypes, and environmental risk factors as predictors, in a sample drawn from a pool of 246 ARMS subjects (60 of whom later transitioned to psychosis). First, the modality-specific values in predicting transition to psychosis were evaluated using several: (a) feature types; (b) feature manipulation strategies; (c) ML algorithms; (d) cross-validation strategies, as well as sample balancing and bootstrapping. Subsequently, the modalities whose at least 60% of the classification models showed an balanced accuracy (BAC) statistically better than chance level were included in a multimodal classification model.

Results and discussion: Results showed that none of the modalities alone, i.e., neuroimaging, genetic or environmental data, could predict psychosis from an ARMS statistically better than chance and, as such, no multimodal classification model was trained/tested. These results suggest that the value of structural MRI data and genome-wide genotypes in predicting psychosis from an ARMS, which has been fostered by previous evidence, should be reconsidered.

Neuroimaging:

- 1) volume della sostanza bianca
- 2) volume della sostanza grigia
- 3) spessore corticale
- 4) girificazione del cervello
- 5) profondità dei solchi

Genetica:

- a) PRS
- b) un insieme di SNP associati alla schizofrenia in studi di Meta-analisi GWAS
- c) Expression Quantitative Trait Loci (eQTL) scores dei geni associati alla psicosi

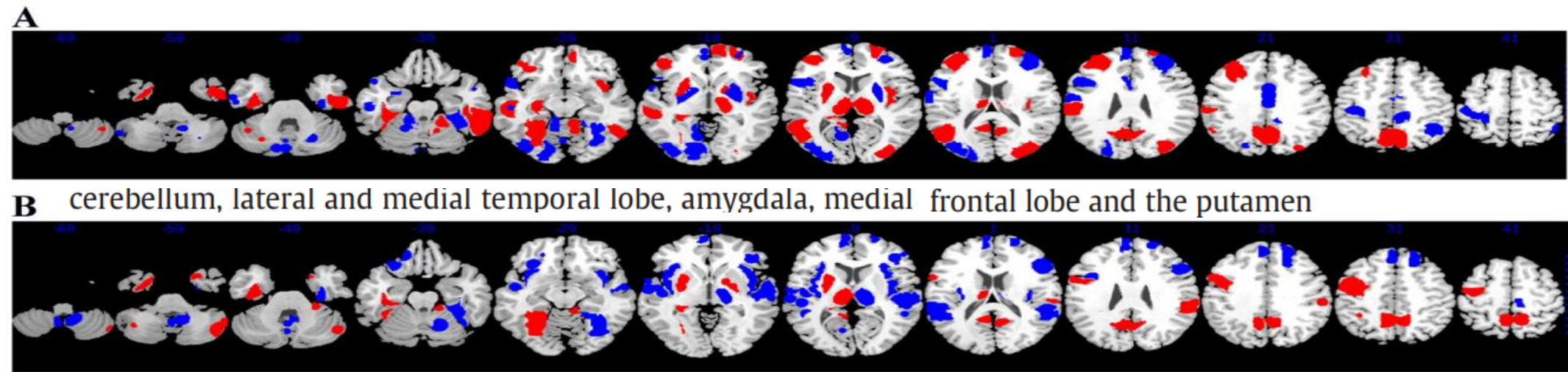
I fattori di rischio ambientale:

- 1) consumo di tabacco e (2) cannabis;
- (3) essere migrante;
- (4) appartenente a una minoranza etnica;
- (5) il livello di urbanità
- (6) l'età dei genitori alla nascita;
- (7) la presenza di traumi infantili;
- (8) la stagione della nascita

Inaspettatamente lo **studio longitudinale (2 anni) con ML** di Tavers e coll. non hanno replicato i risultati degli studi precedenti.

Improved individualized prediction of schizophrenia in subjects at familial high risk, based on neuroanatomical data, schizotypal and neurocognitive features

Eleni Zarogianni ^{a,*}, Amos J. Storkey ^b, Eve C. Johnstone ^a, David G.C. Owens ^a, Stephen M. Lawrie ^a



Diagnostic performance of the classifier, using the sMRI data only, and sMRI data combined with baseline behavioural variables.

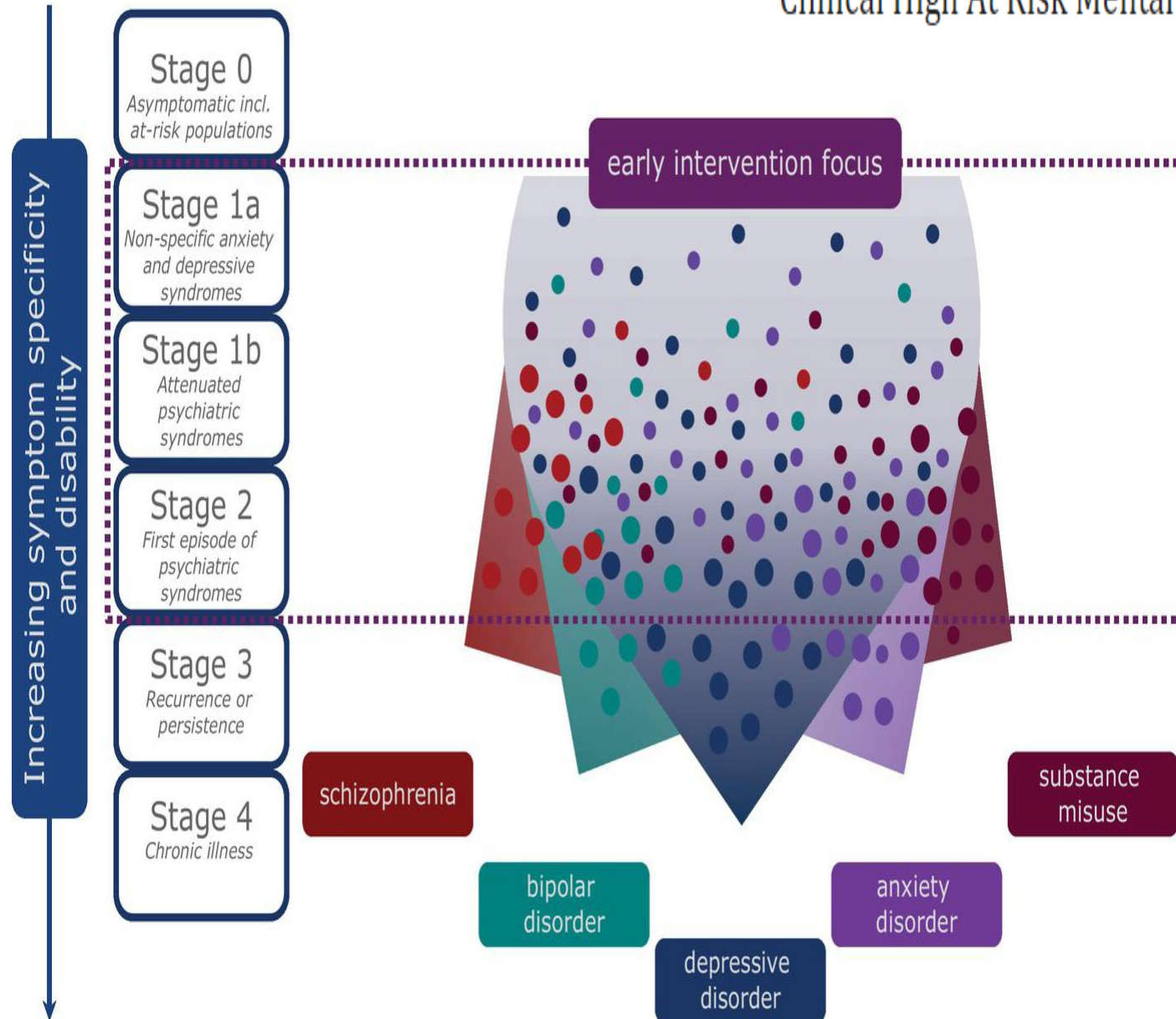
	TP	TN	FP	FN	Sens(%)	Spec(%)	BAC(%)	FPR(%)	PPV(%)	NPV(%)
sMRI analysis										
HR[ill] vs HR[symp]	13	17	0	4	76.4	100	88.2	0	100	80.9
HR[symp] _{test}	–	27	13	–		67.5		32.5		100
Overall	13	44	13	4	76.4	77.2	76.83	22.8	50	91.6
sMRI-behavioural analysis										
HR[ill] vs HR[symp]	17	15	2	0	100	88.2	94.1	11.7	89.4	100
HR[symp] _{test}	–	32	8	–		80		20		100
Overall	17	47	10	0	100	82.5	91.25	17.5	62.9	100

accuracy was 94% when a self-completed measure of schizotypy, a declarative memory test and structural MRI data were combined into a single learning algorithm.

OVERVIEW

- Il modello ARMS del Riconoscimento Precoce
- Indicatori Psicobiologici del Rischio
- **Nuove strategie di Stadiazione Clinica**
- Conclusioni

Clinical High At Risk Mental State (CHARMS)



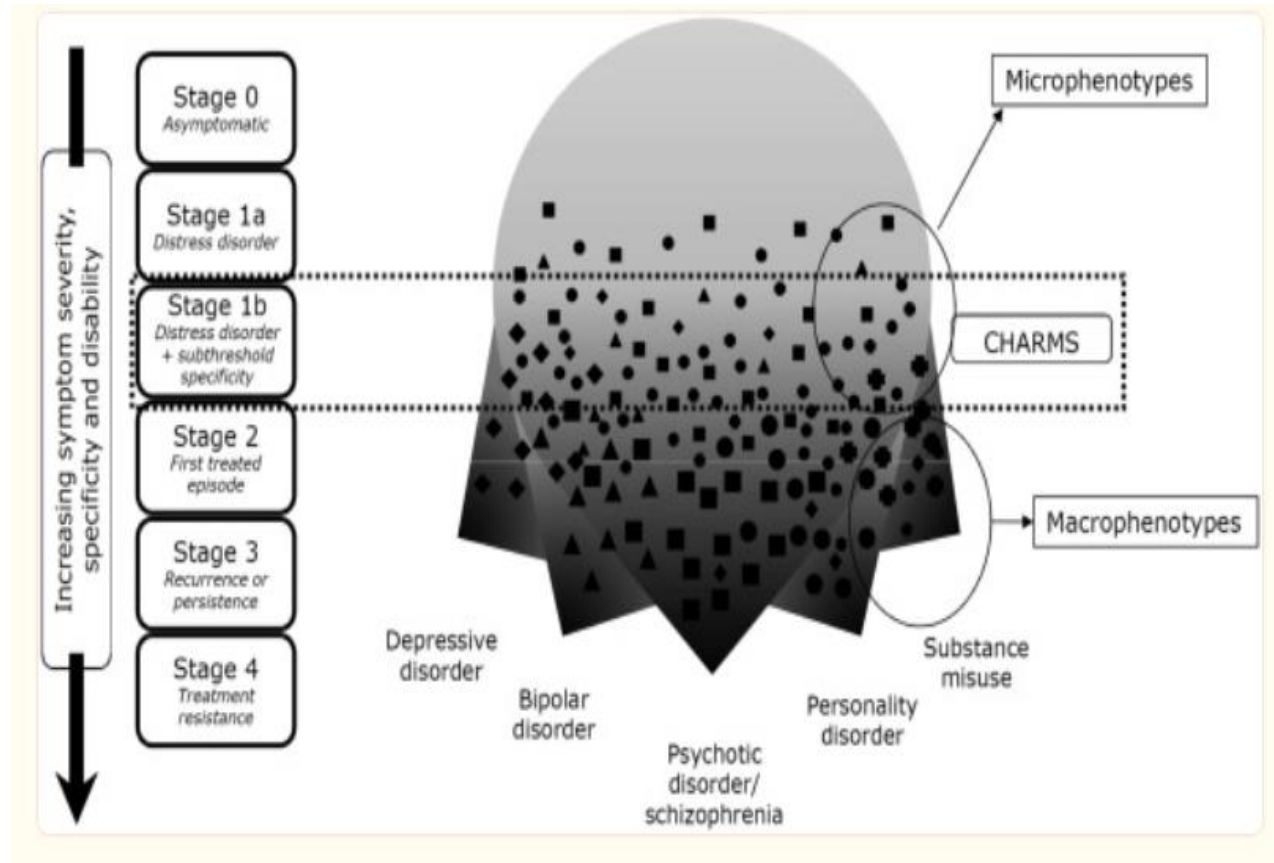
I criteri ARMS si sono rivelati poco specifici rispetto al successivo esordio psicotico ma indicativi di una pluralità di outcomes

Il gruppo di McGorry ha proposto il superamento del modello ARMS orientandosi verso il **modello CHARMS** basato sulla stadiazione clinica **transdiagnostica** e sulla nozione di **progressione sintomatologica** dei quadri psicopatologici

I sintomi prodromici vengono considerati **pleiotropici**, associati a diversi possibili risultati non unicamente psicotici, in un'ottica di **equifinalità** in cui la medesima condizione può condurre ad esiti diversi

Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry

Patrick D. McGorry, Jessica A. Hartmann, Rachael Spooner, Barnaby Nelson



Questo modello transdiagnostico delinea varie fasi attraverso uno spettro che va dall’essere asintomatico, ma a rischio, attraverso varie fasi precoci, fino al manifestare sintomi e cercare una assistenza sanitaria:

Stadio 0: Asintomatici includendo popolazioni a rischio

Stadio 1a: Sindromi Ansiose e Depressive

Stadio 1b: Sindromi Psichiatriche Attenuate

Stadio 2: Primo Episodio di Sindromi Psichiatriche

Stadio 3: Ricorrenza e Persistenza di Sindromi Psichiatriche

Stadio 4: Malattia Cronica

(World Psychiatry 2018;17:133–142)

Introduction: The Extended Psychosis Phenotype—Relationship With Schizophrenia and With Ultrahigh Risk Status for Psychosis

Jim van Os^{1,2,*} and Richard J. Linscott^{1,3}

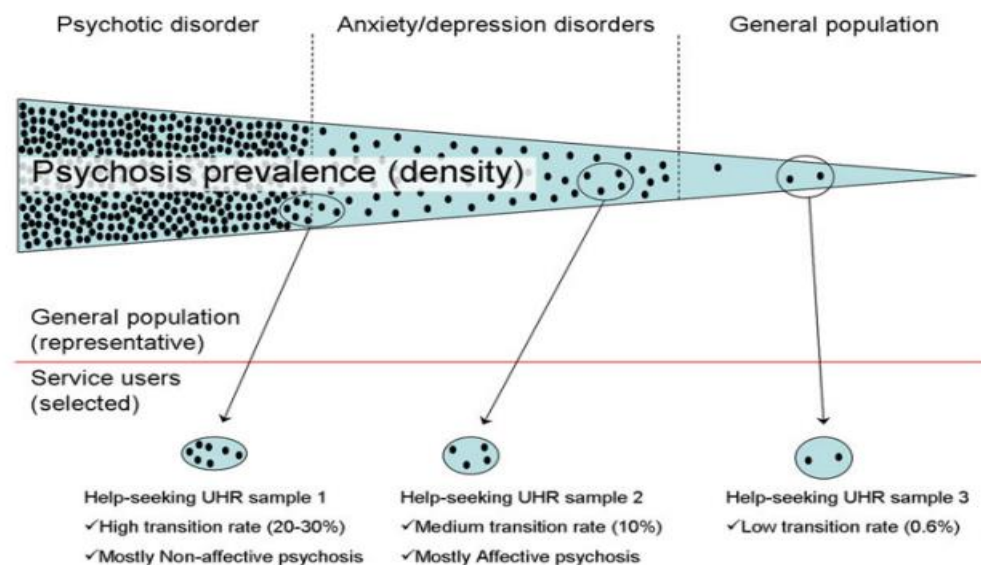


Fig. 2. Relationship between extended psychosis phenotype (general population) and ultrahigh risk (UHR) status (selected samples of help-seeking individuals). In the general population (level above the horizontal line), psychotic symptoms and experiences are common in (1) psychotic disorder (highest density), (2) disorders of anxiety and depression (medium density), and (3) nonill people in the general population (low density). At all levels of the extended psychosis phenotype, individuals may become help-seeking (level below the horizontal line) which is a requirement for UHR status. UHR samples of help-seeking individuals may be selected at any level of density along the extended psychosis phenotype, which will cause differences in the degree of inherent enrichment in risk for transition to psychotic disorder.

Da un punto di vista clinico l'approccio della stadiazione è compatibile con la nozione di **fenotipo psicotico esteso** e le osservazioni neuroscientifiche secondo cui i disturbi mentali sono il risultato di sindromi (**microfenotipi**) che confluiscono e si sovrappongono piuttosto che essere condizioni discrete e statiche

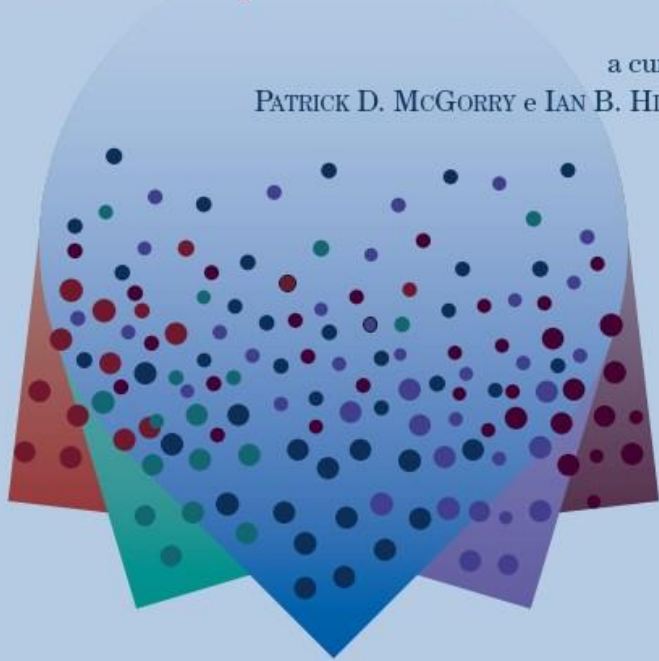
Quando questi microfenotipi interagiscono sequenzialmente o diventano confluenti possono stabilizzarsi in **macrofenotipi** puri o ibridi.

APPLICAZIONE DELLA STADIAZIONE CLINICA ALLA CURA DELLA SALUTE MENTALE

La stadiazione clinica in psichiatria

Rendere la diagnosi funzionale
per la ricerca e per il trattamento

a cura di
PATRICK D. MCGORRY e IAN B. HICKIE




GIOVANNI FIORITI EDITORE

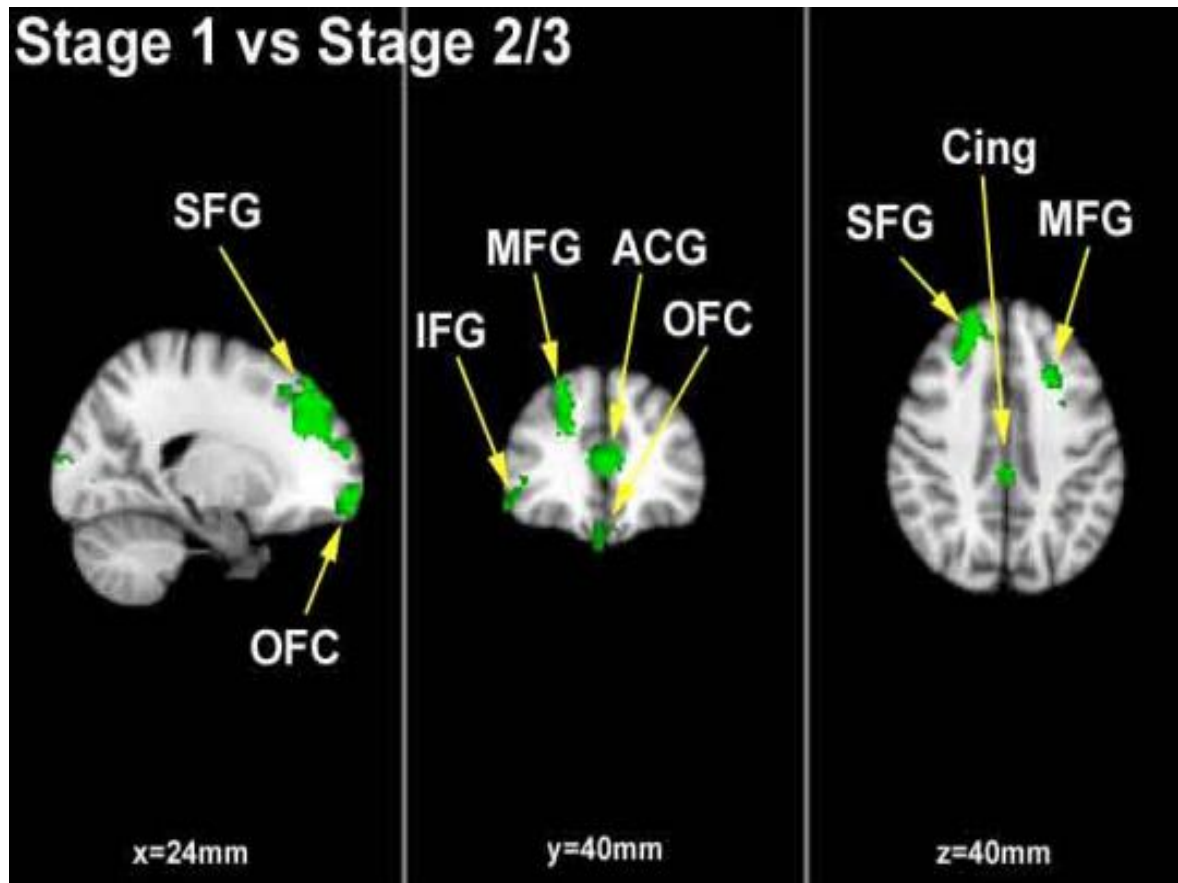
Il concetto di Stadiazione propone il valore potenziale degli **interventi Stage-Specifici** sottolineando la necessità di impiegare **strategie differenziate** di prevenzione secondaria e di recupero clinico, **caratterizzate da efficacia trans-diagnostica**, nelle diverse fasi della malattia

In questo conteso vengono imposti **cut-off arbitrari basati sulla gravità, persistenza, disabilità dei sintomi** allo scopo di cercare una migliore utilità clinica per le decisioni terapeutiche

La stadiazione ha anche l'obiettivo di giungere ad una **fenotipizzazione psicologica, cognitiva, neurobiologica e clinica** per la selezione dell'intervento personalizzato e specifico per fase e prevedere potenziali percorsi di malattia

Frontal lobe changes occur early in the course of affective disorders in young people

Jim Lagopoulos^{*†}, Daniel F Hermens[†], Sharon L Naismith[†], Elizabeth M Scott[†] and Ian B Hickie[†]



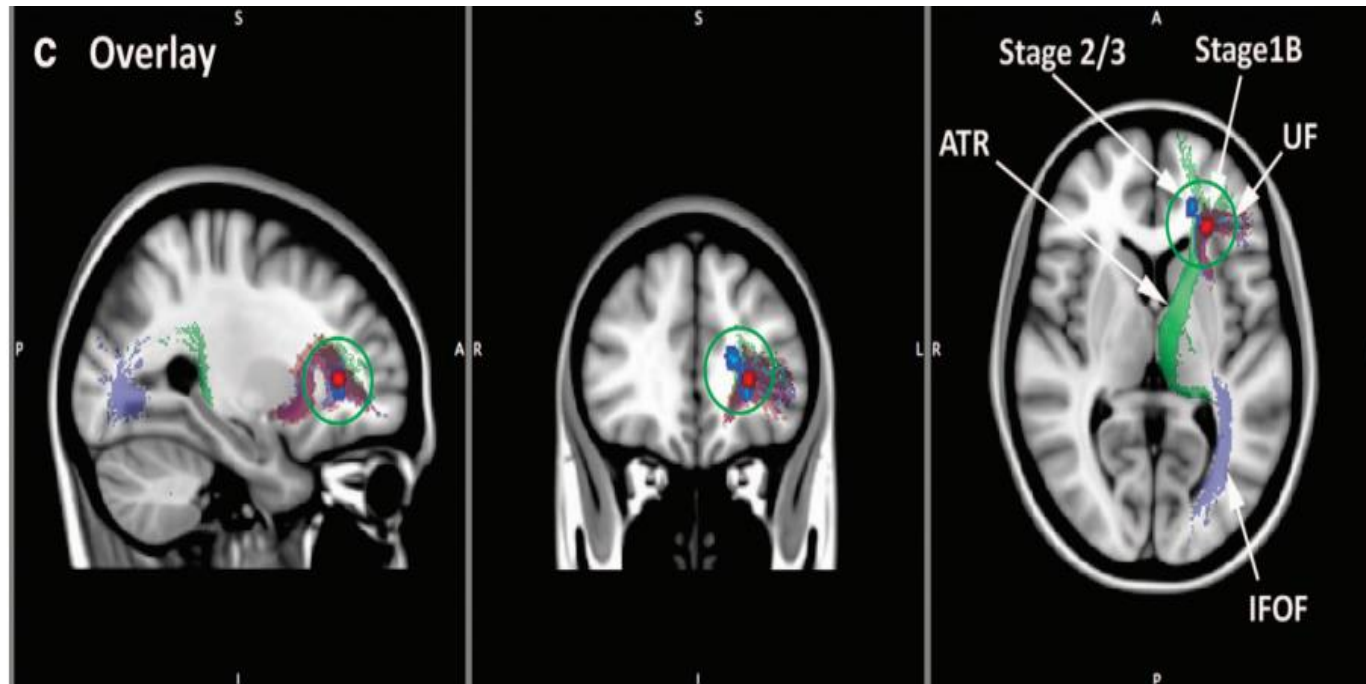
Lo studio di morfometria basato su voxel ha rivelato che rispetto ai pazienti in stadio 1 i pazienti in stadio 2/3 hanno mostrato **diminuzione dei volumi GM all'interno delle regioni cerebrali frontali.**

Da notare che non è stata riscontrata alcuna perdita di GM al di fuori della corteccia prefrontale.

Gli esiti suggeriscono che le alterazioni della GM frontale potrebbero costituire un punto di transizione importante nel **passaggio da sindrome psichiatrica attenuata agli stadi successivi di malattia**

Microstructural white matter changes are correlated with the stage of psychiatric illness

J Lagopoulos¹, DF Hermens¹, SN Hatton¹, RA Battisti^{1,2}, J Tobias-Webb¹, D White¹, SL Naismith¹, EM Scott¹, WJ Ryder^{3,4}, MR Bennett¹ and IB Hickie¹



Panel (c) is a graphical overlay of the FA results for Stage 1B and Stage 2/3 patients along with the coregistered fibre tracts for anterior thalamic radiation (ATR), inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) and uncinate fasciculus (UF).

Rispetto a **HC** entrambi gruppi di stadio 1 e stadio 2-3 hanno mostrato una **riduzione della FA** nella Corona Radiata Anteriore sinistra e in particolare nella **Radiazione Talamica Anteriore** sebbene questo fosse più esteso per il gruppo dello stadio 2-3

Gli esiti suggeriscono che i pazienti con sintomi sub-sindromici mostrano cambiamenti precoci della WM percettibili rispetto ai controlli sani e **alterazioni più significative sono associate a prove cliniche di progressione della malattia.**

Neuropsychological profile according to the clinical stage of young persons presenting for mental health care

Daniel F Hermens*, Sharon L Naismith, Jim Lagopoulos, Rico S C Lee, Adam J Guastella, Elizabeth M Scott and Ian B Hickie

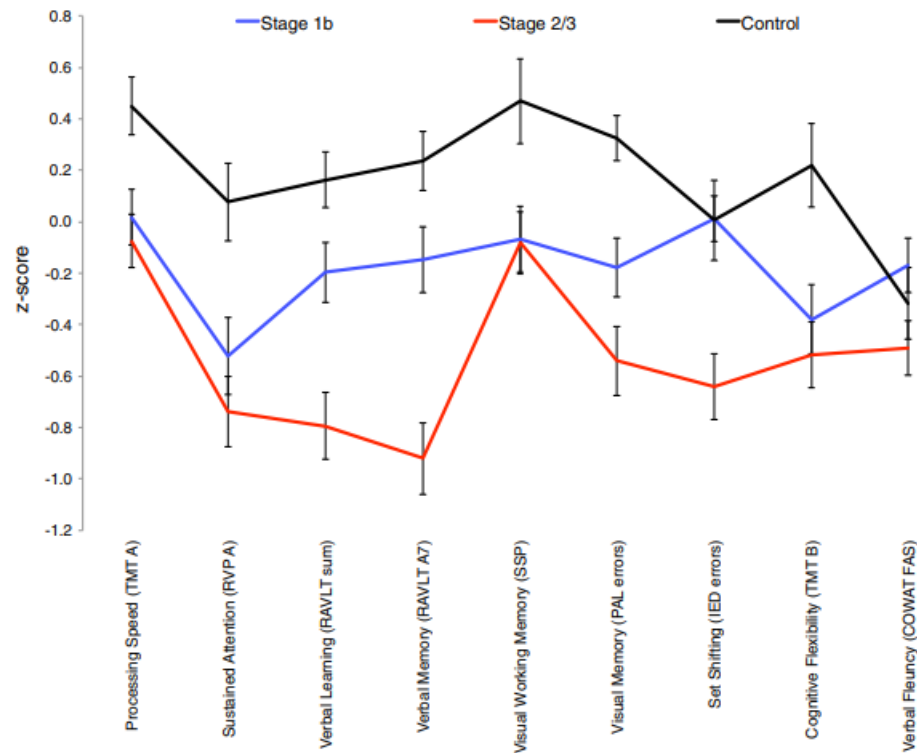


Figure 1 Profile of z-scores (with standard error bars) for neuropsychological measures across the stage 1b (n = 94), stage 2/3 (n = 100) and control (n = 50) groups.

Il gruppo **con disturbi discreti (stadio 2-3)** ha mostrato un profilo neuropsicologico maggiormente compromesso mentre il gruppo dello stadio precedente (**stage 1**) mostra un profilo intermedio rispetto ai controlli.

I maggiori deficit sono stati osservati nella **memoria verbale e nel funzionamento esecutivo**.

Lo studio suggerisce che il grado di compromissione neuropsicologica **discriminava pazienti con sindromi attenuate da quelli con un disturbo discreto**, indipendentemente dallo stato diagnostico e dai sintomi attuali

CONCLUSIONI 1

- La tendenza ad individuare indicatori psicobiologici appare come uno strumento utile alla clinica nella direzione di una sempre maggiore capacità di **assessment del rischio individuale** e di conseguenza all'individuazione di trattamenti personalizzati
- La sfida è quella di riuscire a mettere insieme variabili differenti in modo da costruire una **vulnerabilità multidimensionale** in cui le varie misure siano aggregate in una matrice comune, più che delimitare singole isole di vulnerabilità.



PREDITTORI
NEUROIMAGING

FATTORI DI RISCHIO
AMBIENTALI

PREDITTORI
NEUROPSICOLOGICI

Biomarker neuroendocrini,
Elettrofisiologici,
Infiammatori

CONCLUSIONI 2

Neuroimaging

- **La letteratura UHR è oltremodo variegata.** Ad esempio gli studi hanno rivelato che i volumi dell'**ippocampo** sia di UHR-P che di UHR-NP sono: non diversi dagli HC (Velakoulis et al., 2006); ugualmente ridotto rispetto agli HC (Wood et al., 2010); o hanno riscontrato che UHR-NP (ma non UHR-P) è ridotto rispetto agli HC (Phillips et al., 2002).
- Alcune anomalie neurali in particolare le riduzioni del **volume** del **cingolo**, dell'**insula** e delle **corteccie temporali**, nonché un **tasso più ripido di assottigliamento corticale frontale** possono essere considerati come indicatori psicobiologici del rischio che potrebbero aiutare a prevedere la transizione in psicosi.
- Approcci come quelli di classificazione del **pattern neuroanatomico multivariato** (Koutsouleris et al., 2009) e **machine learning** e **modelli di previsione stepwise multimodali** (Clark et al., 2015) possono rivelarsi più utili per identificare con precisione gli individui UHR che successivamente passano in psicosi.

CONCLUSIONI 3

Alterazioni Neuropsicologiche

- Gli esiti della neurocognizione suggeriscono che i disturbi cognitivi riflettono sia la vulnerabilità dei tratti dello sviluppo neurologico sia i **deficit progressivi correlati alla malattia**
- Il declino neurocognitivo si verifica prevalentemente **tra la fase di psicosi premorbose e il primo episodio, seguita da una relativa stabilità dei deficit**
- Rispetto ai domini cognitivi le alterazioni delle **funzioni esecutive e della memoria verbale** rappresentano i fattori di rischio maggiormente predittivo dello sviluppo di psicosi rispetto ad altri domini
- **Le funzioni esecutive e la cognizione sociale sono particolarmente critiche per il funzionamento adattivo sociale** e lavorativo e per impegnarsi in trattamenti psicosociali come la terapia cognitivo-comportamentale

CONCLUSIONI 4

La **stadiazione transdiagnostica** potrebbe facilitare i collegamenti tra marcatori psicobiologici in senso **agnostico** piuttosto che diagnostico e di conseguenza favorire **trattamenti personalizzati** che minimizzino la possibilità di progressione della malattia e una gestione efficace del disturbo in tutte le condizioni di salute mentale

